EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

FERNAND BEZANÇON



PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1918

TITRES SCIENTIFIQUES

Ancien interne lauréat (médaille d'argent) des hôpitaux de Paris.

Chef du laboratoire de clinique chirurgicale de la Pitié.

Chef du laboratoire de bactériologie de la Faculté de médecine de Paris.

Vice-président de la Société anatomique de Paris.

Médecin de la Charité.

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris.

Chargé du cours de Bactériologie.

Secrétaire général de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose.

Adjoint technique du directeur du Service de santé du gouvernement militaire de Paris.

TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE

TECHNIQUE

Recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums. (En collaboration avec V. Griffon.) *Société de biologie*, 19 février 1898.

Milieux de culture du pneumocoque : milieu de diagnostic, milieu de conservation. (En collaboration avec V. Griffon. *Société de biologie*, 12 mai 1898 et in *Presse médicale*, 20 août 1899.

Culture du bacille de la tuberculose sur le sang gélosé. (En collaboration avec V. Griffon. *Société de biologie*, 4 février 1899, *Congrès pour la lutte contre la tuberculose*, Berlin, 24-27 mai 1899.

Le sang gélosé, comme milieu de culture pour les microbes qui ne se développent pas sur les milieux usuels. *Congrès international de médecine*, Paris, 4 août 1900.

Constatation du bacille tuberculeux dans l'épanchement sérofibrineux de la pleurésie franche, par la culture directe du liquide sur le sang gélosé. (En collaboration avec V. Griffon). *Société médicale des hôpitaux*, 24 mars 1899.

Culture sur sang gélosé, du liquide recueilli par ponction lombaire de la méningite tuberculeuse. (En collaboration avec V. Griffon.) *Société de biologie*, 24 juin 1899.

Culture du gonocoque sur le sang gélosé. (En collaboration avec V. Griffon.) *Société de Biologie*, 30 juin 1900.

Culture du microbe du chancre mou. (En collaboration avec V. Griffon et Louis Le Sourd). *Société de biologie*, 8 décembre 1900 et in *Presse médicale*, 1900, n° 102, et in *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, janvier 1903.

Culture du bacille tuberculeux sur le jaune d'œuf gélosé. (En collaboration avec V. Griffon.) *Société de biologie*, 9 mai 1903.

Pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoque. (En collaboration avec Griffon.) *Société de biologie*, 5 juin 1897 et in *Presse médicale*, 17 juillet 1897, p. 25 et in *Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1900, n° 7.

La contribution que nous avons apportée au perfectionnement de la technique bactériologique générale a consisté :

1° A substituer le plus possible, pour la culture des microbes patho-

gènes de l'homme, les sérosités albumineuses et le sang aux milieux artificiels à base de bouillon de viande. Mosny avait observé que le sérum de lapin était un excellent milieu de culture pour le pneumocoque; nous avons montré que ce sérum et surtout le sérum de jeune lapin était un milieu de différenciation remarquable pour la plupart des microbes pathogènes de l'homme qui s'y présentent sous la forme même qu'ils ont dans l'organisme, alors que dans le bouillon ou sur la gélose et la gélatine, ils perdent une partie de leurs caractères morphologiques distinctifs. Ainsi le pneumocoque, le pneumobacille, le micrococcus tétragenes se présentent sous leur aspect de diplocoques, de diplobacilles, de tétrades, entourés d'une belle capsule, les streptocoques, les staphylocoques, en chaînettes ou en amas sans capsule à leur périphérie, etc., alors que sur les milieux usuels, ils sont souvent très difficiles à distinguer les uns des autres.

2° A donner la formule d'un nouveau milieu « *le sang gélosé* » et à le préconiser comme milieu de culture pour les microbes qui ne se développent pas sur les milieux usuels.

Pour que le sang constitue un milieu solide, utilisable pour l'isolement des germes, il suffit de lui fournir un substratum de gélose; celle-ci mêlée au sang alors qu'elle est encore liquide, emprisonnera le sang dans sa masse en se refroidissant, sans lui faire subir de modification appréciable; on peut se servir de sang de lapin, de cobaye, de sang humain, etc.

Ce milieu est très favorable pour la culture du bacille de Pfeiffer, du méningocoque, du gonocoque, comme nous l'avons vu avec Marcel Sée pour ce dernier microbe.

Le sang gélosé est un excellent milieu d'isolement du bacille tuberculeux, c'est grâce à son emploi que nous avons pu, avec V. Griffon, pour la première fois, obtenir des cultures pures de bacilles tuberculeux en partant de sérosités tuberculeuses pleurales (1) ou méningées.

Sur sang gélosé, le bacille de la lèpre est susceptible d'un certain développement, comme nous l'avons vu avec Leredde; il se fait une mul-

(1) Le sang gélosé nous a toujours permis d'isoler le bacille de Koch dans les cas de méningite tuberculeuse; dans les cas de pleurésie séro-fibrineuse, la culture reste souvent stérile, car les bacilles contenus dans l'exsudat sont trop peu abondants; il y a intérêt dans ces cas à substituer à la culture sur sang gélosé la méthode de Vetter qui consiste à verser dans un tube de Roux contenant un fragment de pomme de terre glycérinée 10 à 20 c. cubes de sérosité.

tiplication très notable des bacilles apportés par l'ensemencement, mais nous n'avons obtenu qu'une seule fois une colonie visible et celle-ci n'a pu être repiquée. C'est en nous servant de sang gélosé que nous avons pu, en collaboration avec Griffon et L. Le Sourd, obtenir la culture du bacille du chancre mou qui n'avait pu, jusque-là, être cultivé. Nos recherches ont été depuis confirmées par tous les expérimentateurs.

Le sang gélosé a depuis été utilisé avec succès par Neal et Novy, Ch. Nicolle pour la culture des trypanosomes, il est souvent désigné sous le nom de milieu de Neal-Novy, mais comme le font observer Brumpt dans son Précis de Parasitologie et Langeron dans son Précis de Microscopie, le milieu de Novy-Neal n'est rien autre que le milieu préconisé par Griffon et par moi au Congrès international de médecine de 1900, comme milieu devant être utilisé pour la culture des microbes qui ne se développent pas sur les milieux usuels.

3° Nous avons donné la formule d'un autre milieu, le jaune d'œuf gélosé qui permet d'incorporer dans la gélose le jaune de l'œuf sans le modifier par la cuisson.

Ce milieu peut être utilisé pour la culture du bacille tuberculeux, avec quelques légères modifications, il a été utilisé par Prosper-Émile Weill pour la culture du bacille de la lèpre et lui a permis d'obtenir sinon de véritables colonies repiquables, du moins un enrichissement très marqué.

4° Nous avons enfin, au cours de recherches sur la réaction agglutinative dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoque donné une technique de sérodiagnostic différente de la technique de Widal ; le sérum des pneumoniques contient rarement des agglutinines en quantité suffisante pour que mis en contact avec une culture de pneumocoques il puisse agglutiner le microbe ; d'autre part, le pneumocoque une fois développé perd en partie son aptitude agglutinative. Nous avons eu recours à la culture directe du pneumocoque dans le sérum ; dans ces conditions, le pneumocoque, qui ne se développe que par rares unités dans le sérum des individus normaux, se développe en chaînettes enchevêtrées ou en amas abondants dans le sérum des pneumoniques, lorsqu'on met celui-ci à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

ÉTUDES SUR LES INFECTIONS A STREPTOCOQUES

Présence constante des streptocoques dans la bouche normale. (En collaboration avec M. F. Widal.) *Soc. méd. des hôpit.*, 18 mai; 1er juin 1894.

Les streptocoques de la bouche normale et pathologique. (En collaboration avec M. F. Widal.) *Soc. méd. des hôpit.*, 27 juillet 1894.

Diverses variétés de streptocoques, insuffisance des caractères morphologiques et biologiques invoqués pour leur différenciation. (En collaboration avec M. F. Widal.) *Arch. de méd. expérim.*, mai 1896.

Nécessité d'une révision des angines dites à streptocoques. (En collaboration avec M. F. Widal.) *Soc. méd. des hôp.*, 19 et 26 mars 1896.

Endocardite infectieuse à streptocoques; gangrène sèche du membre inférieur gauche. *Bull. Soc. anat.*, 8 décembre 1893.

Endocardite végétante expérimentale par un streptocoque d'origine salivaire sans traumatisme valvulaire. (En collaboration avec M. F. Widal). *Soc. méd. des hôp.*, 1er juin 1894.

Myélites infectieuses expérimentales à streptocoques. (En collaboration avec M. F. Widal.) *Soc. méd. des hôp.*, 18 janvier 1895. *Ann. Inst. Pasteur*, fév. 1895.

Du rôle du streptocoque dans la pathogénie de l'ecthyma. (En collaboration avec M. Thibierge.) *Soc. de biologie*, juillet 1896.

Article : **Infections à streptocoques.** (*Manuel de médecine* Debove et Achard.)

L'idée directrice de ces travaux faits en collaboration avec notre maître Fernand Widal a été de démontrer que ces affections sont dues dans le plus grand nombre des cas, non à une infection exogène, mais bien à l'exaltation de la virulence et à la pénétration dans l'organisme des microbes vivant à l'état saprophytique dans la cavité buccopharyngée.

Les travaux de Netter avaient montré que le streptocoque peut se trouver dans 5 p. 100 des cas dans la bouche normale; 35 fois sur 35 examens nous avons pu isoler le streptocoque de la bouche des personnes saines, toujours en quantité considérable; dans cinq cas nous avons pu même le déceler dans la profondeur de l'amygdale; la présence du streptocoque est donc constante dans la bouche normale.

Le streptocoque se retrouve avec une égale fréquence dans toutes les infections buccopharyngées primitives ou secondaires.

Le streptocoque vivant dans la bouche normale est absolument dénué de virulence.

Au cours des fièvres éruptives, rougeole, scarlatine, variole, il est aussi le plus souvent dénué de virulence; nous n'avons trouvé qu'une fois un streptocoque virulent chez un malade atteint d'angine scarlatineuse.

Dans la diphtérie, le streptocoque est toujours associé au bacille de Lœffler, même dans les formes d'angines diphtériques dites pures; il est le plus souvent avirulent, cependant 4 fois sur 17 il s'est montré virulent pour le lapin.

Dans l'érysipèle de la face, les streptocoques retirés de la bouche sont le plus souvent encore dénués de virulence, 3 fois sur 10 cependant ils étaient pathogènes pour le lapin.

S'il est unanimement admis que le streptocoque est un hôte permanent de la cavité buccopharyngée, on discute encore sur la question, vieille comme la bactériologie, de l'unicité ou de la pluralité des diverses espèces de streptocoques de l'homme.

Nos expériences faites avec F. Widal nous ont amené à étendre aux streptocoques salivaires la théorie uniciste, soutenue déjà par Widal et admettant l'identification des streptocoques de l'érysipèle, du phlegmon et de la fièvre puerpérale.

Nos recherches ont porté sur 143 échantillons de streptocoques de toute provenance.

Elles nous ont permis de combattre la prétendue spécificité des streptocoques isolés dans la scarlatine et dans la variole.

Pour le streptocoque salivaire, il a semblé résulter de notre enquête que les caractères considérés comme étant l'apanage de cette race de streptocoque (colonies blanchâtres sur pomme de terre (Marot), brièveté des chaînettes, persistance du trouble du bouillon de culture (Lingelsheim), non coagulation du lait (D'Espine et Marignac), aspect bleuté des colonies sur gélose (Veillon) n'appartiennent pas en propre au streptocoque salivaire.

Les variations dans la longueur des chaînettes, les divers aspects sur bouillon ou gélose nous ont paru, en raison de leur variabilité même, être des guides infidèles pour une classification. Nous avons souvent observé d'ailleurs ces variations sur des échantillons provenant de la même origine, une plaque d'érysipèle par exemple, sur des colonies développées

à la suite de l'ensemencement d'un même produit pathologique ou bien dans les cultures successives d'un même échantillon. Les variations morphologiques et culturales du streptocoque nous ont paru tenir bien moins à la provenance de l'échantillon qu'au mode d'ensemencement, à l'activité du développement, à la qualité du milieu de culture.

Nous avons montré enfin que si le streptocoque de la bouche normale est dénué de virulence, il est cependant susceptible dans certaines conditions de devenir pathogène; en l'associant à un colibacille virulent, nous avons réussi à vaincre la résistance de l'organisme des animaux et à le transformer en microbe pathogène, capable de déterminer l'érysipèle, la suppuration et la septicémie.

Au cours de ces expériences ayant porté sur 116 lapins, nous avons eu l'occasion de reproduire une endocardite végétante, après inoculation sous la peau du lapin, d'un streptocoque salivaire exalté dans sa virulence; et dans 7 cas, une myélite expérimentale : les symptômes médullaires sont apparus en général brusquement de 7 jours à 2 mois après l'inoculation et ont consisté 4 fois en paraplégie flasque du train postérieur, 3 fois en paraplégie avec contracture.

Les lésions médullaires étaient essentiellement diffuses, portaient à la fois sur la substance grise et sur les cordons blancs et n'étaient commandées ni par des lésions méningées, ni par des lésions vasculaires. Dans l'axe gris, les grandes cellules multipolaires présentaient des lésions dégénératives variées, dégénérescence granuleuse, vacuolaire, vitreuse, atrophique, les capillaires étaient très dilatés, les hémorragies abondantes. Dans les cordons blancs, les tubes étaient pris isolément, la myéline désintégrée et le cylindre axe tantôt hypertrophié, déformé, bossué, tantôt disparu; dans un seul cas, il y avait ébauche de systématisation sur les cordons postérieurs.

Le fait que le streptocoque se retrouve toujours à la surface ou dans la profondeur de l'amygdale saine ou malade, nous a amené avec F. Widal à insister sur *la nécessité d'une révision des angines dites à streptocoques*. Tout en admettant le rôle que le streptocoque doit jouer souvent dans la genèse des angines, il ne faut pas se croire autorisé, par la simple constatation de colonies de streptocoques à la surface d'un tube de culture, à en déduire que l'affection buccopharyngée constatée est d'origine streptococcique, la question est beaucoup plus complexe et en dehors de quelques cas rares où la prédominance manifeste d'un des

germes de la bouche permet de donner à l'angine une étiquette bactériologique, il est prudent de continuer à classer provisoirement les angines aiguës non diphtériques d'après leur étiologie générale, leur aspect local et leur évolution.

Pour terminer, rappelons qu'en collaboration avec M. Thibierge nous avons montré que l'ecthyma considéré jusqu'alors par les auteurs classiques comme étant dû toujours au staphylocoque est, le plus souvent, causé par le streptocoque ; le staphylocoque ne survenant que tardivement comme agent banal d'infection secondaire.

ÉTUDES SUR LES INFECTIONS A PNEUMOCOQUES

Milieu de disgnostic et milieu de conservation du pneumocoque. (En collaboration avec V. Griffon.) *Soc. de biologie*, 12 mai 1898.

Milieux de culture du pneumocoque : milieu de diagnostic, milieu de conservation. (En collaboration avec V. Griffon.) *Presse médicale*, 20 août 1899.

Recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums. (En collaboration avec V. Griffon.) *Soc. de biologie*, 19 février 1898.

Pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques. (En collaboration avec V. Griffon.) *Soc. de biologie*, 5 juin 1897, et in *Presse médicale*, 17 juillet 1897, p. 25, et in thèse Griffon.

Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque par la culture dans les sérums. (En collaboration avec V. Griffon.) *Soc. méd. des hôpit.*, 9 décembre 1898.

Ulcérations gastriques au cours de la septicémie pneumococcique chez le cobaye. (En collaboration avec V. Griffon.) *Soc. anat.*, mai 1899, p. 409.

Tumeurs caséeuses développées dans le péritoine des lapins au cours des vaccinations par les pneumocoques vivants. (En collaboration avec V. Griffon.) *Soc. anat.*, janvier 1898.

Étude expérimentale des arthrites à pneumocoques. (En collaboration avec V. Griffon.) *Arch. de méd. expérim. et d'anat. path.*, novembre 1899, p. 705.

Arthrites expérimentales à pneumocoques, par infection générale et sans traumatisme articulaire. (En collaboration avec V. Griffon.) *Soc. de biologie*, 22 juillet 1899.

En perfectionnant la technique de la culture du pneumocoque et en utilisant le sérum de jeune lapin comme milieu d'isolement, nous avons pu étendre aux infections à pneumocoques les observations que nous avions faites à propos des infections streptococciques.

Les recherches antérieures de Netter avaient établi que le pneumocoque existait dans 20 p. 100 des cas chez les individus normaux; nos expériences entreprises en collaboration avec V. Griffon nous ont montré la présence constante du pneumocoque dans la cavité bucco-pharyngée, 40 fois sur 40 examens.

Le pneumocoque pathogène n'est le plus souvent que l'échantillon salivaire ayant exalté sa virulence par le passage à travers l'organisme.

La recherche systématique de la réaction agglutinante dans le sérum des malades atteints d'infection à pneumocoques, nous a permis avec Griffon de confirmer cette conception du rôle du pneumocoque salivaire dans la genèse de la pneumonie. L'aptitude agglutinative du sérum est toujours plus marquée vis-à-vis du pneumocoque isolé de la salive du malade que vis-à-vis d'un pneumocoque quelconque, souvent même elle ne s'observe que vis-à-vis du pneumocoque du malade.

Nos recherches sur le pneumocoque nous ont conduit à une conception toute nouvelle du groupement des microbes saprophytiques en espèces et en races. Il n'y a en réalité qu'une seule espèce de pneumocoques, comme de streptocoques chez l'homme, mais il y a une infinité de races ou plus exactement d'échantillons. L'échantillon que chacun de nous héberge dans son économie, prend par le fait même de son adaptation à notre milieu intérieur, une véritable individualité; cette individualité qui parfois se traduit par des différences et des caractères de morphologie ou de culture, se manifeste surtout par des réactions humorales individuelles distinctes, réactions agglutinantes ou réactions vaccinales.

Dans le chapitre consacré à nos travaux de technique bactériologique, nous avons indiqué que le sérum de lapin était le véritable milieu d'isolement et de diagnostic du pneumocoque; nos recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums, nous ont révélé des différences profondes dans la végétabilité, selon que le sérum provient d'une espèce sensible ou réfractaire au pneumocoque : dans le sérum des animaux sensibles tels que le lapin, le développement est très abondant, mais par contre la vitalité courte; dans le sérum des

animaux réfractaires, tels que le cobaye, le développement est peu abondant, mais la vitalité beaucoup plus longue.

L'âge des animaux modifie singulièrement leurs conditions de réceptivité vis-à-vis du pneumocoque, les individus jeunes des espèces animales réputées résistantes au pneumocoque, sont en réalité très sensibles à ce microbe et les individus âgés des espèces sensibles, tel que le lapin, deviennent très résistants ; tout en sachant combien sont complexes les causes qui déterminent la sensibilité ou l'état réfractaire d'un être vivant à une infection, il est curieux de noter que pour le pneumocoque il y a un certain parallélisme entre l'état de sensibilité de l'animal au pneumocoque et la facilité avec laquelle le microbe se développe dans le sérum de cet animal. Ainsi le sérum de lapin jeune, animal très sensible au pneumocoque permet également un développement extraordinairement abondant du microbe *in vitro*, alors que le sérum de vieux lapin (animal relativement réfractaire à l'action de ce virus) n'est plus qu'un très médiocre milieu pour le développement du pneumocoque.

Le sérum de lapin jeune est le type du milieu d'enrichissement et par suite de diagnostic, mais la vitalité du microbe est si courte qu'il faut pour assurer la conservation prolongée du microbe, recourir à d'autres milieux comme nous l'avons montré, soit au sang défibriné de Gilbert et Fournier, soit au sang gélosé, soit au milieu de M. Nicolle et Truche.

La technique que nous avons suivie pour démontrer la présence d'agglutinines dans le sérum au cours des infections humaines et expérimentales à pneumocoques, nous a montré que dans la pneumonie lobaire aiguë primitive dont nous avons étudié 39 cas avec Griffon, la réaction agglutinante apparaît en général le 6e jour et n'atteint son degré maximum qu'à la fin de la période fébrile, souvent le jour même de la défervescence; elle n'est donc pas susceptible dans le plus grand nombre des cas d'applications pratiques.

Au cours de nos recherches expérimentates sur les infections à pneumocoques nous avons pu observer que les lésions déterminées chez le lapin par l'inoculation du microbe variaient avec le degré de virulence du microbe : lorsque le pneumocoque est très virulent, les lésions affectent plutôt le type hémorragique et l'on voit souvent à la surface du gros intestin, dans les capsules surrénales, le rein, les poumons, de véritables hémorragies; celles-ci peuvent s'observer au niveau de la

peau et donner lieu au véritable purpura, qu'on ne dépiste que si l'on dépouille l'animal, car elles sont masquées par les poils; dans 2 cas les hémorragies siégeaient dans la sous-muqueuse de l'estomac et avaient entraîné des ulcérations gastriques.

Lorsque le pneumocoque est, au contraire. atténué dans sa virulence, il se produit, comme l'ont bien montré Gilbert et Fournier, une réaction fibrineuse ou bien des lésions suppurées; nous avons souvent observé dans ces conditions des arthrites suppurées, ou bien de grosses tumeurs fibrineuses à centre caséeux dans le péritoine.

Les recherches que nous avons entreprises avec Griffon sur l'agglutination du pneumocoque nous ont conduit comme nous l'avons rappelé plus haut à la notion de la multiplicité des races du pneumocoque, chaque individu ayant pour ainsi dire sa race individuelle de pneumocoque; les recherches que nous avions entreprises à cette époque sur la vaccination antipneumococcique nous avaient montré des faits analogues; il est facile de vacciner un animal contre un échantillon de pneumocoque de laboratoire, mais cette vaccination n'est solide que vis-à-vis de cette seule race de pneumocoques. Ces faits ont été confirmés depuis, notamment par les belles recherches de M. Nicolle et nous expliquent toutes les difficultés qu'ont rencontrées les expérimentateurs qui ont voulu tenter la sérothérapie antipneumococcique.

Pneumopathie à microbe différent, mais voisin du pneumocoque. (En collaboration avec M. Ravaut.) *Soc. anat.*, décembre 1897, p. 888. — **Étude bactériologique.** (En collaboration avec M. Griffon.) *Presse médicale*, juillet 1897, p. 25.

A l'autopsie d'un malade qui avait présenté une pneumonie d'allures anormales, nous avons trouvé des lésions différentes de l'hépatisation pneumonique ordinaire : une sorte d'état nécrotique du poumon, avec, en certains points, un ramollissement du parenchyme, lequel s'effondrait comme dans le processus de gangrène, mais sans fétidité du tissu; de place en place, de gros blocs hémorragiques, et d'autre part une anémie intense du parenchyme qui déterminait une coloration blanchâtre toute spéciale; enfin, à la surface, des lésions très accentuées de lymphangite sous-pleurale. L'analyse bactériologique des exsudats pulmonaires a décelé un microbe différant par bien des caractères du pneumocoque de la pneumonie franche et se rapprochant du streptococcus

mucosus. C'est un diplocoque à grains non lancéolés, mais au contraire plus larges que longs, presque toujours en assez longues chaînettes, dont les grains sont parfois de volumes différents. Il est toujours entouré d'une capsule remarquable par son énorme volume. Ce diplocoque s'est montré beaucoup plus pathogène pour le cobaye que pour la souris; en inoculation intrapéritonéale chez le cobaye, il déterminait des lésions de péritonite spéciale : la cavité abdominale était remplie par un exsudat opaque, blanchâtre, visqueux, agglutinant entre eux les différents viscères, recouvrant les anses intestinales d'un véritable enduit glaireux qui, au microscope, fourmillait de chaînettes avec énormes capsules.

Le cobaye meurt en 24 heures.

Malgré une série de passages chez le lapin et chez le cobaye, le microbe a toujours conservé les mêmes caractères et n'a jamais pu être transformé ni en pneumocoque, ni en streptocoque.

ÉTUDES SUR LE CHANCRE MOU

Culture du microbe du chancre mou. (En collaboration avec V. Griffon et Louis Le Sourd.) *Société de biologie*, 8 décembre 1900 et in *Presse médicale*, 1900, n° 102 et in *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, janvier 1901.

Ducrey, Petersen, Ch. Nicolle n'avaient pu, malgré de nombreuses tentatives, cultiver le bacille du chancre mou, seul Lenglet semble avoir obtenu accidentellement une culture pure du bacille, mais il n'a jamais donné la formule de son milieu de culture, se bornant à indiquer que, pour la préparation de ce milieu, il avait soumis « les éléments protéiques de la peau humaine à l'action de certains ferments solubles énergiques ».

En nous servant du sang gélosé comme milieu de culture, nous avons pu, pour la première fois, réaliser en collaboration avec Griffon et L. Le Sourd, la culture du bacille de Ducrey sur un milieu défini.

Dans les cas de chancre mou génital ou extragénital, le bacille de Ducrey n'est pas à l'état de pureté, mais bien associé à de nombreux microbes de la peau et du smegma; pour obtenir des cultures pures dans les cas de chancre extragénital, il suffit de désinfecter la surface du chancre en y appliquant un badigeonnage de teinture d'iode et en maintenant ensuite appliqué sur la région un pansement aseptique de gaze

stérilisée ou de collodion. Au bout de 24 ou 48 heures, on trouve alors du pus épais qui peut servir à l'ensemencement des milieux.

S'il s'agit d'un chancre génital, il vaut mieux commencer par faire un chancre d'inoculation au bras; au bout de 48 heures, on recueille aseptiquement dans une pipette le pus contenu dans la pustule qui vient de se former. Les tubes sont mis à l'étuve à 37°; le bacille se développe abondamment soit à la surface du tube de sang gélosé, soit dans le liquide de condensation; on voit apparaître au bout de 24 heures des colonies arrondies, saillantes, brillantes, difficiles à dissocier, fuyant en masse devant le fil de platine.

Ces colonies sont formées de bacilles en navette, offrant des bouts arrondis, ne fixant la matière colorante qu'à leurs extrémités, ne se colorant pas par la méthode de Gram; les bacilles sont isolés ou en courtes chaînettes de streptobacilles.

Dans le liquide de condensation, les bacilles se groupent en chaînettes grêles, de longueur démesurée.

Les colonies ne sont repiquables sur aucun milieu usuel; le microbe se développe au contraire abondamment dans le sérum liquide de lapin, les chaînettes y sont flexueuses, enchevêtrées, moins longues que dans le liquide de condensation. La vitalité sur sang gélosé est de 3 semaines environ.

Une colonie provenant d'une culture de onzième génération, inoculée à un des malades porteurs de chancre mou a reproduit un chancre mou typique.

Dans 2 cas de bubon chancrelleux, nous avons pu obtenir une culture pure de bacilles de Ducrey; si le bubon n'est pas ouvert, il y a avantage à ensemencer le pus directement dans le sérum liquide de lapin.

RECHERCHES SUR LA BACTÉRIOLOGIE DE LA GRIPPE

Le microbe de l'influenza. *Médecine moderne*, 1895, p. 44.

Caractères bactériologiques des crachats au cours de l'épidémie actuelle dite de grippe. (En collaboration avec S. I. de Jong.) *Société médicale des hôp.*, 24 fév. 1905.

A propos de la grippe. *Ibid.*, 10 mars 1905.

Quelques nouveaux documents concernant l'épidémie dite de grippe de l'hiver 1904-1905. *Ibid.* 13 oct. 1905.

Article : **Grippe.** (En collaboration avec de Jong.) *Traité d'hygiène.* Chantemesse et Mosny.

Le Micrococcus catarrhalis. (En collaboration avec de Jong.) *Presse médicale,* N° 82, 11 oct. 1905.

L'étude bactériologique des crachats de malades atteints d'affections pulmonaires au cours de l'hiver 1904-1905, pendant lequel a sévi une épidémie qualifiée cliniquement de grippe, nous a permis de conclure au peu d'importance du bacille de Pfeiffer dans cette épidémie, alors que nous l'avions souvent rencontré au cours de l'épidémie de 1898-1899.

Dans presque tous les crachats des malades nous avons trouvé, par contre, le pneumocoque en très grande abondance, l'entérocoque, enfin deux microbes ayant jusque-là passé presque inaperçus : le Micrococcus catarrhalis et le paratétragène zoogléique.

Le Micrococcus catarrhalis étudié par Pfeiffer en Allemagne n'avait jamais été signalé en France, il se montre dans les crachats sous forme de diplocoques en grains de café, se décolorant par le Gram, tantôt libres, tantôt inclus dans les cellules, ressemblant au gonocoque et au méningocoque au point de s'y méprendre.

Le paratétragène zoogléique a dans les crachats un aspect très caractéristique; sur une préparation colorée par le bleu de méthylène, on voit de larges placards dont le fond est formé par des diplocoques à contours mal limités, semblant réunis les uns aux autres par une masse glaireuse comme dans une zooglée, fond sur lequel se détachent de très gros cocci; groupés en tétrades et prenant fortement le colorant.

Il conserve sur les milieux de culture ces mêmes caractères, il est très voisin du M. tetragenes septicus; du tétracoque vu par Roger dans les angines.

A l'occasion de ces recherches, nous étions arrivé avec de Jong aux conclusions suivantes :

1° Que le coccobacille de Pfeiffer n'était pas le microbe spécifique de la grippe;

2° Que selon les diverses épidémies et même peut-être, selon les diverses époques d'une même épidémie, on trouvait dans les crachats des

espèces prédominantes qui semblaient faire le génie épidémique du moment ;

3° Que, par suite, on était en droit de se demander si la grippe, ou tout au moins la variété de grippe que nous avions eu l'occasion d'étudier, au lieu d'être considérée comme une maladie spécifique, ne devrait pas être rangée simplement parmi les affections catarrhales saisonnières, et si ce qu'on apppelle la grippe n'est pas bien souvent un état morbide correspondant à une exaltation momentanée saisonnière de certains microbes commensaux de la cavité buccopharyngée, dont la virulence s'est exaltée par passages successifs et qui ont ainsi momentanément acquis une certaine tendance à faire des localisations et des déterminations similaires.

A cette même époque (1904-1905), de nombreux travaux parus à l'étranger, à New-York, à Londres, à Berlin, à Francfort, à Vienne, vinrent confirmer nos résultats et montrèrent que dans cette épidémie de 1904-1905 qui sévit sur l'Amérique comme sur l'Europe, le coccobacille de Pfeiffer ne fut qu'exceptionnellement rencontré, et céda la place en importance au pneumocoque et au M. catarrhalis.

L'épidémie de 1904-1905 est-elle de même nature que la grande pandémie de 1889 ? Les microbes observés tels que le pneumocoque, le M. catarrhalis, le paratétragène et le coccobacille de Pfeiffer ne sont-ils que des microbes d'infection secondaire et la grippe est-elle due à un agent inconnu, à un virus filtrant par exemple ; toutes ces questions sont restées sans réponse. Ce que nous avons voulu montrer, c'est que le problème bactériologique de la grippe ne pouvait plus être considéré comme résolu et nécessitait de nouvelles recherches.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES SUR LA TUBERCULOSE

Morphologie du bacille.

Morphologie et affinités colorantes des corpuscules chromophiles du bacille de Koch. (En collaboration avec A. Philibert.) *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 9 mai 1912.

L'étude des granulations du bacille tuberculeux, qui furent autrefois l'objet de nombreuses recherches de Nocard et Roux, de Straus, de Babès, de Gram, a présenté un regain d'actualité dans ces dernières

années à la suite des travaux de Much qui a voulu voir dans ces granulations une forme de résistance du bacille tuberculeux.

L'étude de ces granulations est facile si l'on emploie l'excellente technique de Fontès (coloration successive et rapide par la fuchsine et le violet phéniqué, réaction de Gram, recoloration au bleu de méthylène).

Les granulations sont, dans le bacille, la partie qui présente le plus d'affinité pour les couleurs. Aussi souvent le bacille paraît-il granuleux, le corps du bacille ne se colorant pas. Les granulations ont une affinité toute spéciale pour le violet phéniqué, alors que le corps du bacille est plutôt fuchsinophile.

Les granulations se voient aussi bien dans les bacilles des crachats que dans les cultures; elles sont tantôt contenues dans le corps même du bacille, tantôt libres; dans les vieilles cultures elles sont très nombreuses, souvent à l'état de liberté.

Structure des voiles et des colonies tuberculeuses. (En collaboration avec A. Philibert.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, nº 2, 12 mars 1914.

Pour faire l'étude des voiles microbiens qui se développent à la surface des bouillons de culture du bacille tuberculeux ou bien des colonies qui se développent à la surface des milieux de cultures solides, on se contentait jusqu'ici de faire soit des frottis sur lame de ces produits, soit des décalques au moyen de lamelles qu'on laissait tomber à la surface des colonies. Par ces procédés on avait constaté que les bacilles tuberculeux étaient en général groupés, imbriqués à la manière de poils dans une moustache tordue, on peut serrer de plus près l'étude de la structure des colonies si, comme nous l'avons fait avec Philibert, on prélève un segment de voile, ou bien une colonie, et si on les inclut dans de la paraffine, puis si on les débite au moyen du microtome en coupes minces; en colorant ensuite par la méthode de Fontès, on se rend compte de la position exacte occupée par les bacilles dans le voile et des affinités colorantes diverses des parties constitutives de la colonie microbienne.

L'étude des voiles faite par ce procédé montre que la plus grande partie du voile n'est pas constituée par des bacilles acido-résistants mais bien par une substance qui n'est pas acido-résistante, mais se colore facilement par le bleu de méthylène.

Cette substance se dispose en colonnes, en travées qui se recourbent,

et se rejoignent, délimitant ainsi des aréoles vides; c'est dans ces travées que sur certains points seulement, en plus ou moins grand nombre, se trouvent les bacilles tuberculeux acido-résistants.

On observe une structure analogue des colonies de discomyces bovis (actinomycose) et de discomyces maduræ. C'est là, d'autre part, un rapprochement entre le bacille de Koch et les myxobactéries; les bacilles tuberculeux acido-résistants n'entreraient donc que pour une part plus ou moins restreinte dans les colonies tuberculeuses qui seraient constituées surtout par une substance non acido-résistante, au sein de laquelle se différencieraient des segments acido-résistants, les bacilles tuberculeux.

RECHERCHE SUR L'ACIDO-RÉSISTANCE DU BACILLE TUBERCULEUX ET LES BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS

Relation du bacille de Koch et des bacilles acido-résistants. (En collaboration avec A. Philibert.) *Congrès international de la tuberculose*. Paris, octobre 1905.

Étude comparée des résultats obtenus en inoculant dans le péritoine du cobaye des bacilles tuberculeux de virulence variée, additionnés de beurre, avec ceux fournis par l'inoculation de bacilles acido-résistants mélangés à du beurre. (En collaboration avec A. Philibert.) *Revue de la tuberculose*, août 1905.

Étude des bacilles tuberculoïdes (bacilles essentiellement acido-résistants). Rapport envoyé à la Commission de la Caisse de recherches scientifiques, 1905.

Étude comparée de l'acido-résistance du bacille tuberculeux et des bacilles acido-résistants. Revision du groupe des bacilles acido-résistants. (En collaboration avec A. Philibert.) Rapport présenté à la *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 11 juillet 1907.

Sur la nature de l'acido-résistance du bacille tuberculeux. (En collaboration avec A. Philibert.) Rapport présenté à la *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 14 nov. 1907.

Dans une série de mémoires, nous avons cherché à apporter quelque clarté dans la question si confuse des bacilles acido-résistants; cette confusion tient à ce que beaucoup de bactériologistes ont appliqué sans critique suffisante le terme d'acido-résistant à des microbes qui n'ont en

réalité qu'une bien faible acido-résistance et encore seulement vis-à-vis des acides faibles dilués.

Nous avons tout d'abord cherché à préciser le degré d'acido-résistance des bacilles tuberculeux : bacilles humain, bovin, aviaire, pisciaire, et nous avons vu que si ces bacilles présentaient de légères variations dans leur acido-résistance, ils résistaient tous (après coloration préalable par le liquide de Ziehl à chaud pendant deux minutes) à l'action décolorante successive de l'acide nitrique au 1/3 pendant deux minutes et à celle de l'alcool absolu prolongée pendant cinq minutes.

Si l'on part de ce critérium, on voit que le groupement en bacilles acido-résistants est un groupement factice et qu'il est nécessaire de distinguer.

A. Les bacilles acido et alcoolo-résistants qui forment une véritable famille naturelle; ces bacilles comprennent les diverses races du bacille tuberculeux et un certain nombre de bacilles répandus dans la nature, non pathogènes pour l'homme, les bacilles du lait et du beurre, le bacille de l'herbe de Timothée, etc., auxquels pour les distinguer du bacille de Koch on peut appliquer l'épithète de bacilles tuberculoïdes.

Qu'il s'agisse du bacille de Koch ou des bacilles tuberculoïdes, la propriété acido et alcoolo-résistante s'observe non seulement dans les bacilles, au sein des lésions pathologiques mais encore dans les cultures successives du bacille; *ils sont essentiellement* et héréditairement acido-résistants.

B. Les pseudo-bacilles acido-résistants. Ces bacilles forment un groupe disparate, purement artificiel; la propriété acido-résistante ne s'observe pour eux que dans les milieux organiques qui sont leur habitat ordinaire et encore est-elle incomplète, car ces bacilles ne sont que faiblement acido-résistants. Ils ne sont pas d'autre part alcoolo-résistants. Enfin, la propriété acido-résistante légère qu'ils possèdent est accidentelle, ils la doivent aux milieux dans lesquels ils se trouvent; elle n'est pas héréditaire et disparaît lorsqu'on les ensemence sur les milieux de culture.

Étude des bacilles tuberculoïdes. — Nous avons surtout étudié la race de bacille dite bacille de l'herbe de Timothée ou fléole des prés; c'est un bacille qui a été isolé sur cette herbe par Moeller et qui a de très nombreux points de contact avec le bacille tuberculeux.

Il a, comme nous l'avons maintes fois vérifié, les mêmes propriétés morphologiques et acido-résistantes que le bacille tuberculeux. Il en dif-

fère cependant, comme l'avait bien vu Moeller, par la facilité avec laquelle il pousse en quelques jours à la surface du bouillon même non glycériné, en donnant un voile semblable d'ailleurs, à celui que forme le bacille de Koch, mais plus chromogène.

Nous avons pu répéter avec ce bacille les expériences de Moeller, et vérifier que le bacille n'est pathogène pour le cobaye que si on injecte dans le péritoine une très forte dose de culture; on obtient par contre les mêmes lésions avec une dose de quelques milligrammes de bacilles si on injecte dans le péritoine de l'animal en même temps que les bacilles 1 centimètre cube environ de beurre fondu.

Il résulte de cette inoculation la production d'une péritonite séro-hémorragique et d'abondantes fausses membranes enserrant le foie, la rate, l'estomac; l'épiploon est transformé en une corde de consistance lardacée, semée de petits abcès caséeux; sur aucun point on ne trouve de véritables granulations. A la surface du péritoine, de la rate, du foie, on peut rencontrer des nodules qui s'écrasent sous le doigt et sont en réalité des petits abcès miliaires.

On peut observer également de la pleurésie séro-hémorragique et de la péricardite avec symphyse molle; enfin dans quelques cas des petits nodules dans le poumon, mais ceux-ci ne renferment ni cellules géantes, ni cellules épithélioïdes, seulement des lymphocytes et des mononucléaires. Le liquide séro-hémorragique renferme de nombreux lymphocytes et des bacilles acido-résistants; les fausses membranes fourmillent de bacilles. Ce liquide péritonéal inoculé au cobaye ne détermine jamais à lui seul la mort de l'animal, il faut toujours y ajouter du beurre pour obtenir l'action pathogène.

Si les cobayes inoculés avec le bacille de la fléole et avec du beurre survivent, il se produit des fausses membranes cicatricielles, fibreuses, solides, d'aspect parfois nacré qui partant de la rate se fixent sur l'estomac et le péritoine pariétal.

L'inoculation sous la peau de bacilles additionnés de beurre détermine un abcès froid avec adénopathie similaire.

Jamais nous n'avons pu transformer le bacille de la fléole en bacilles tuberculeux. Malgré de très nombreux passages par l'organisme du cobaye, nous n'avons jamais pu obtenir de véritables granulations, comme celles que l'on observe dans la tuberculose expérimentale du cobaye.

Il existe cependant une parenté très grande entre ce bacille et certaines races dégradées de bacilles tuberculeux. Arloing et P. Courmont ont montré qu'en faisant vivre le bacille tuberculeux dans la profondeur du bouillon glycériné et en agitant constamment le milieu de culture, le bacille finit par se développer dans la masse du bouillon qui se trouble; au lieu du voile habituel, on a une culture homogène. Nous avons pu obtenir facilement des races de bacilles tuberculeux homogènes en cultivant des bacilles tuberculeux sur le jaune d'œuf gélosé; il se développe ainsi des colonies non plus sèches, mais grasses, s'écrasant et se dissociant facilement, qui s'adaptent rapidement au développement dans la masse du bouillon.

Si on injecte ce bacille homogène dans le péritoine du cobaye, il se produit une périviscérite scléreuse, absolument comme si on avait injecté du bacille de Timothée et du beurre.

Si maintenant on injecte des bacilles tuberculeux virulents avec du beurre dans le péritoine du cobaye, il se produit de grosses fausses membranes qui tapissent et enserrent les organes abdominaux et infiltrent les épiploons; ces fausses membranes et les frottis de foie et de la rate fourmillent de bacilles de Koch alors que si on a injecté au cobaye exclusivement la même dose de bacilles tuberculeux on obtient des lésions tuberculeuses, relativement pauvres en bacilles.

L'adjonction du beurre au bacille tuberculeux, comme aux bacilles tuberculoïdes, facilite donc singulièrement leur aptitude proliférative.

Bacilles pseudo-acido-résistants. — L'étude de ce groupe a un grand intérêt pratique, car ce sont ces bacilles que l'on est exposé à confondre avec le bacille de Koch; on savait depuis les recherches d'Alvarez et Tavel sur le bacille du smegma contre quelles causes d'erreur il fallait se mettre en garde lorsqu'on recherchait le bacille de Koch dans les urines ou dans les sécrétions des organes génito-urinaires; nous avons montré avec Griffon que les mêmes causes d'erreur existent lorsqu'on recherche le bacille de Koch dans le sang ou les sérosités pathologiques non recueillies avec une asepsie absolue. Si, comme nous l'avons fait avec Griffon, on applique à la recherche du bacille de Koch dans le caillot du sang, ou dans le coagulum des liquides séro-fibreux la méthode d'homogénéisation par la lessive de soude à chaud, après centrifugation, à la suite de ces manipulations il n'est pas rare de rencontrer des bacilles tantôt morphologiquement semblables au bacille tuberculeux,

tantôt morphologiquement dissemblables, bacilles plus longs, plus trapus, souvent serrés en palissade comme le bacille pseudo-diphtérique.

Ces bacilles sont acido-résistants si l'on ne pousse pas fortement la décoloration ; ils se décolorent au contraire si on traite la préparation pendant deux minutes par l'acide nitrique au 1/3 et 5 minutes par l'alcool absolu.

Ces bacilles n'ont rien de commun ni avec le bacille de Koch, ni avec les bacilles tuberculoïdes ; ils ne sont pas pathogènes pour le cobaye.

L'histoire de ces bacilles est intéressante à plusieurs titres ; ils ont été souvent pris pour des bacilles tuberculeux, en particulier lorsqu'ils ont été rencontrés dans le sang et ont fait croire à la fréquence des septicémies tuberculeuses alors que celles-ci (en dehors de la granulie et de quelques cas de pneumonie caséeuse) sont exceptionnelles. On sait que dans ces toutes dernières années, un certain nombre d'auteurs allemands ont prétendu que le bacille tuberculeux pouvait être décelé dans le sang dans plus de la moitié des cas au cours de la tuberculose pulmonaire, même avant l'apparition de tout symptôme clinique appréciable. Déjà en 1903 avec Griffon, nous avions montré que cette prétendue bacillémie n'est fréquente que par suite de l'erreur de technique qui fait prendre pour le bacille de Koch des bacilles pseudo-acido-résistants.

Sur notre conseil, le Dr Bergeron inoculant systématiquement au cobaye le sang des tuberculeux dans 40 cas, n'obtint jamais de tuberculose expérimentale ; les recherches récentes de Léon Bernard et de Rist ont confirmé la rareté de ces septicémies bacillaires.

La démarcation bien établie entre le bacille de Koch et les bacilles pseudo-acido-résistants, il n'en reste pas moins un fait indiscutable, c'est que dans certains milieux spéciaux, cérumen, sébum, smegma, crachats gangréneux, sérosités fibrineuses, etc., certains bacilles et non tous prennent la propriété acido-résistante ; ces bacilles appartiennent le plus souvent au groupe des bacilles pseudo-diphtériques dont on connaît la parenté bactériologique avec le bacille tuberculeux.

Pour que ces bacilles deviennent faiblement acido-résistants, il faut qu'il se trouvent soit dans un milieu organique riche en substances grasses, soit qu'on les cultive sur des milieux riches en matières grasses, Bienstock et Goldstein avaient déjà montré que certains bacilles cultivés sur la gélose additionnée de lanoline prenaient la propriété acido-résistante ; avec Philibert nous avons complété ces expériences et

cultivé sur de la gélose dans laquelle nous incorporions soit du beurre, soit de la lanoline le bacillus subtilis, la bactéridie charbonneuse; nous avons vu quelques éléments bactériens devenir acido-résistants; si nous semions le bacille diphtérique, dans la culture ainsi développée le nombre des éléments acido-résistants était plus considérable.

En résumé, si on inocule des corps gras au cobaye en même temps que des bacilles tuberculeux ou des bacilles tuberculoïdes, on voit que ces bacilles ont un développement exubérant, comme s'ils trouvaient dans ces corps gras les aliments nécessaires pour l'édification de leurs molécules; d'autre part, les milieux riches en corps gras, le lait, le beurre, et aussi certains produits pathologiques tels que les crachats de la dilatation des bronches et de la gangrène pulmonaire, sont facilement le réceptacle des bacilles tuberculoïdes qui y trouvent un bon terrain de culture.

Dans les milieux riches en matière grasse enfin, des bacilles quelconques mais surtout des bacilles appartenant au groupe des bacilles pseudo-diphtériques peuvent acquérir, accidentellement et incomplètement d'ailleurs, la propriété acido-résistante.

Si l'acido-résistance du bacille tuberculeux ne tient pas, comme nous l'avons montré avec Philibert, exclusivement à la présence d'acides gras dans la substance du bacille, il est certain cependant d'autre part, que la présence de ces acides (qui sont comme l'ont montré Camus et Pagniez acido-résistants) favorise beaucoup l'acido-résistance du bacille.

CULTURE DU BACILLE TUBERCULEUX

Influence de la composition des milieux sur le développement des cultures du bacille de Koch. (En collaboration avec Philibert.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 1, février 1913).

Comme nous l'avons rappelé au chapitre de la technique, nous avons donné la formule de deux milieux nouveaux pour la culture du bacille tuberculeux, le sang gélosé et le jaune d'œuf gélosé, nous avons d'autre part avec Philibert étudié le développement du bacille sur les milieux synthétiques.

Le bacille tuberculeux pousse bien sur les milieux synthétiques à condition de lui offrir un composé phosphoré, un composé azoté, de la magnésie, de la potasse et de la glycérine. L'acidité du milieu favorise le

développement, en milieu synthétique; l'acidité optima est égale à 0,7 p. 1.000 exprimée en acide phosphorique. L'absence de potassium et de magnésie arrête tout développement; le chlorure de sodium est favorisant; comme élément azoté, le succinate d'ammoniaque nous a semblé le plus favorable à la dose de 4 gr. 6 par litre.

TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

Cirrhose tuberculeuse expérimentale; généralisation du processus sclérogène. (En collaboration avec M. F. Widal.) *Soc. de biologie*, 29 déc. 1894.

Cirrhose tuberculeuse expérimentale. (En collaboration avec V. Griffon.) *Société médicale des hôpitaux*, juin 1903.

En inoculant dans le péritoine d'un cobaye quelques gouttes de pus provenant d'un abcès froid osseux, c'est-à-dire un liquide très pauvre en bacilles, nous avons observé une tuberculose à évolution lente dont la lésion capitale était une cirrhose du foie et de la rate et de la sclérose du rein.

La cirrhose tuberculeuse expérimentale, dont Hanot et Gilbert avaient déjà, avant nous, publié une observation, n'est pas rare comme nous l'avons montré avec Griffon, si on se sert de cultures tuberculeuses de faible virulence (cultures acclimatées depuis longtemps au laboratoire); le foie est tantôt de volume normal, tantôt hypertrophié, il y a souvent de l'ascite concomittante.

Tuberculose expérimentale du cerveau : forme actinomycosique du bacille. (En collaboration avec Cornil et V. Griffon. *Soc. anat.*, février 1898.

On sait la parenté du bacille de Koch et du discomyces bovis. Babès et Levaditi ont montré que si l'on injecte directement dans la substance cérébrale, à travers la dure-mère, chez le lapin, une culture de bacilles tuberculeux, les bacilles se disposent en touffe rayonnante avec des crosses périphériques; en répétant cette expérience, nous avons obtenu une lésion cérébrale au sein de laquelle on trouvait les bacilles tuberculeux disposés en touffe rayonnante avec des crosses périphériques, mais bacilles et crosses prenaient le Ziehl contrairement à l'opinion de Babès qui avait soutenu que les crosses se coloraient autrement que les bacilles.

Tuberculose pulmonaire expérimentale. *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, janvier 1907.

Villemin puis Arloing ont montré l'affinité du bacille tuberculeux pour le poumon; nos expériences confirment cette donnée: 10 lapins sont inoculés sous la peau avec des bacilles tuberculeux et sacrifiés en série entre 16 jours et 7 mois; il se produit au point d'inoculation un abcès froid et, au niveau du poumon, des lésions pulmonaires constantes, en général très discrètes, pouvant évoluer vers la sclérose et s'accompagner d'emphysème.

Recherches expérimentales sur la bronchopneumonie tuberculeuse. (En collaboration avec Braun.) *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, mai 1911.

Nous avons cherché à comparer les lésions produites par l'inoculation de produits tuberculeux directement dans la trachée, avec celles bien connues que l'on obtient au niveau du poumon après injection de bacilles dans les veines.

Nous avons étudié seulement l'action de doses massives chez le cobaye et le lapin. Après injection intrachéale, dès le 3e jour on observe des lésions de splénisation. Un peu plus tard, dans le tissu rougcâtre plus ou moins induré, on voit se constituer des petits nodules acineux ou lobulaires, à contours polycycliques dessinant une véritable figure en feuille de trèfle.

Vers le 15me jour, des lésions d'hépatisation sont constituées et au bout de 3 semaines d'énormes blocs casécux, massifs, d'une blancheur éclatante infiltrent les poumons; la masse tuberculeuse suit les ramifications bronchiques, le bloc affecte la forme d'un cône s'évasant à la partie périphérique du poumon; au pourtour de ces blocs blanchâtres, on observe de l'hépatisation rouge; dans ces blocs caséeux, il se produit dans certains cas de véritables géodes.

Au point de vue histologique, ces lésions sont caractérisées par l'intensité des réactions alvéolaires, l'alvéolite allant de l'alvéolite catarrhale à l'alvéolite fibrineuse; on voit souvent côte à côte des lésions d'alvéolite catarrhale ou fibrineuse, l'une et l'autre sont dues aux bacilles de Koch extrêmement abondants.

Un peu plus tard il se produit de la dégénérescence caséeuse massive

qui frappe d'emblée tous les tissus, les parois alvéolaires, les vaisseaux, l'exsudat alvéolaire.

Les granulations tuberculeuses sont exceptionnelles.

Ces lésions sont bien différentes de celles qu'on observe dans la granulie, où l'on voit des granulations symétriques, séparées par du parenchyme sain en apparence. Ces granulations peuvent confluer plus ou moins entre elles dans la suite, mais ne forment jamais de véritables blocs caséeux.

RECHERCHES SUR LA RÉINFECTION TUBERCULEUSE EXPÉRIMENTALE

Réinfection à dose massive des cobayes tuberculeux par voie sous-cutanée et par voie intratrachéale. (En collaboration avec H. de Serbonnes.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, avril 1912, p. 51.

Réinfection tuberculeuse des cobayes. Le phénomène allergique pulmonaire de réinfection tuberculeuse. (En collaboration avec H. de Serbonnes.) *XIIIe Congrès français de médecine*, Paris, 13-16 octobre 1912, p. 96.

Superinfection tuberculeuse expérimentale du cobaye. (En collaboration avec H. de Serbonnes.) *Annales de médecine*, n° 2, février 1914.

On admet de plus en plus aujourd'hui que la tuberculose est, du moins dans ses premières périodes, une infection caractérisée par des poussées évolutives, séparées par des trêves plus ou moins longues; chacune des poussées est elle-même le plus souvent due tout d'abord au réveil d'une lésion jusque-là latente ou plus exactement sommeillante, puis à une infection tuberculeuse de nouveaux territoires, à la suite d'une auto-inoculation qui se fait soit par la voie sanguine, soit par les voies canaliculaires. Pour le poumon en particulier, on peut admettre que la plupart des manifestations de la tuberculose pulmonaire chronique, ne sont que le résultat d'une série d'auto-réinoculations parties soit d'un ganglion du médiastin atteint de tuberculose, soit d'une lésion tuberculeuse pulmonaire antérieure.

L'étude de la réinfection tuberculeuse expérimentale a donc le plus haut intérêt; elle n'avait pas été cependant faite d'une manière suffisamment méthodique depuis la note célèbre où en 1891 Koch décrivait le phénomène de superinfection connu depuis sous le nom de phénomène

de Koch : des expériences contradictoires aboutissaient à faire admettre, les unes la possibilité d'une réinfection, les autres l'impossibilité de celle-ci ; ces dernières même semblaient démontrer qu'il se constitue une sorte d'immunité à la suite d'une première inoculation ; des expériences très intéressantes de Rœmer et Joseph montraient que ces résultats différents tiennent au plus ou moins d'importance de la dose du virus réinoculé, les animaux en puissance d'infection tuberculeuse semblant vaccinés contre une faible dose, réagissant au contraire à l'inoculation de dose forte sous une forme différente de celle qu'auraient manifestée des animaux sains vis-à-vis de la même dose (phénomène d'allergie de Pirket).

Voulant éclaircir surtout le problème des réinfections pulmonaires, telles qu'on les observe en clinique, nous nous sommes bornés à l'étude des réinfections par une dose forte de virus.

La régularité relative de l'évolution de la tuberculose expérimentale chez le cobaye nous a engagé avec de Serbonnes, à choisir le cobaye comme animal d'expérience de préférence au lapin et au chien.

Avant d'étudier les phénomènes complexes qui se passent au niveau du poumon, nous avons fait toute une série d'expériences de réinfection par la voie sous-cutanée ; si cette voie n'est qu'exceptionnellement suivie par le bacille de Koch pour infecter l'organisme humain, elle a, au point de vue expérimental, l'avantage de permettre de suivre facilement toutes les phases du phénomène qui se poursuit sous les yeux de l'observateur.

Superinfection par la voie cutanée, phénomène de Koch. — Dans une première série d'expériences préliminaires, nous avons cherché à vérifier si l'observation de Koch était bien exacte (elle avait été niée par de nombreux expérimentateurs) et si elle était constante, lorsqu'on se place dans les mêmes conditions d'expérience.

On sait qu'à la suite d'une inoculation de bacilles de Koch à un cobaye sain, la petite plaie d'inoculation se ferme rapidement et que ce n'est qu'au bout de 10 à 15 jours qu'il se produit un nodule dur qui s'ouvre bientôt et aboutit à une ulcération, le chancre tuberculeux, qui dure jusqu'à la mort de l'animal; au contraire, chez les cobayes ayant subi déjà une inoculation préalable de bacilles tuberculeux, la lésion de réinoculation est toute différente, dès le 2e jour de la réinfection il se produit une sorte de plaque nécrotique, la peau mortifiée s'élimine et il en résulte une ulcération plate qui se cicatrise rapidement.

Nos expériences ont montré l'importance de deux conditions primordiales pour l'obtention du phénomène : 1° la dose de bacilles inoculés ; 2° la date de la réinfection.

La dose de bacilles inoculés est d'une importance capitale, non seulement la dose des bacilles réinoculés importe, mais aussi celle des bacilles d'inoculation primitive; selon la dose de ces bacilles, on aura une évolution tuberculeuse plus ou moins rapide et le cobaye sera plus ou moins rapidement mis dans l'état d'hypersensibilité qui permet au phénomène de Koch de se produire ; avec une dose de 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux lors de l'inoculation primitive et une dose semblable lors de la réinfection, nous avons vu que le phénomène ne se produisait que le 16e jour au plutôt, le plus souvent le 18e jour. Si les cobayes n'avaient reçu lors de la première inoculation qu'une dose de 1/40 de milligramme, ils n'étaient susceptibles de présenter le phénomène de Koch qu'au bout de 1 mois ; jusque-là, alors même qu'on réinjectait 1/2 milligramme, ils faisaient encore un chancre d'inoculation.

La dose des bacilles réinoculés lors de la 2e infection joue aussi son rôle ; alors qu'une forte dose comme 1/2 milligramme entraîne une plaque nécrotique, une faible dose comme 1/40 de milligramme ne donne qu'un abcès.

Quelle que soit la dose de bacilles employée pour la réinfection, même celle de 50, de 100 milligrammes, le phénomène n'apparaît pas avant une phase préparatoire de 16 jours. Il nous a semblé enfin que la réaction allergique ne se produisait plus chez les cobayes tuberculeux parvenus à la fin de l'évolution de leur tuberculose ; chez ceux-ci, il se produit un abcès. On peut donc dire que si le phénomène de Koch est fatal dans certaines conditions expérimentales, il ne se produit que lorsque se trouve réalisé un état spécial tenant à des facteurs complexes, la résistance de l'organisme de l'animal et la dose de bacilles inoculés.

Nous avons étudié avec beaucoup de soin, tant au point de vue macroscopique qu'au point de vue histologique, la lésion nécrotique qui se rapproche des phénomènes observés lors des injections répétées de sérum sous la peau du cobaye (phénomène d'Arthus).

Si l'on fait l'injection de réinfection dans le derme chez le cobaye, on voit que 12 à 16 heures après l'inoculation, il se produit tout d'abord une ecchymose ; au bout de 24 à 48 heures, la peau pâlit, prend

un aspect blanc livide, et vers le 3e jour il se forme une véritable escarre brunâtre, très nettement délimitée; cette escarre va s'éliminer plus ou moins lentement (8 jours au minimum) et va faire place à une ulcération plate qui se cicatrisera rapidement laissant comme trace une cicatrice étoilée.

L'examen histologique montre l'absence de toute lésion tuberculeuse; on observe simplement une nécrose des tissus; au moment où l'escarre s'élimine on note la présence de très nombreux leucocytes polynucléaires en voie de dégénérescence pycnotique; au niveau de l'escarre, nous avons trouvé des bacilles tuberculeux en nombre d'ailleurs très restreint.

Dans certains cas, à la limite de la date où le phénomène de Koch est susceptible d'apparaître, il se produit un phénomène mixte, il y a d'abord ecchymose, escarre qui s'élimine, cicatrisation de la plaie, mais sur un point des bacilles ont pu se greffer et il se constitue un petit nodule qui s'abcède et dans la suite donnera lieu à un chancre.

Phénomène allergique pulmonaire. — En nous appuyant sur nos expériences de superinfection par voie sous-cutanée, nous avons pu, en inoculant dans la trachée du cobaye des doses semblables de bacilles tuberculeux, à des cobayes sains et à des cobayes tuberculeux, étudier les phénomènes de même ordre qui se produisent dans le parenchyme pulmonaire.

Nous n'opérions que sur des lots de cobaye présentant le phénomène de Koch, aptes par conséquent à réagir selon le mode allergique. Des expériences antérieures faites en collaboration avec Braun et rapportées plus haut nous avaient montré que le cobaye sain supporte bien l'inoculation, dans la trachée dénudée, d'une dose de 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux; pendant plusieurs jours le cobaye sain ne présente rien de visible en apparence, ce n'est qu'après le 8e jour au plus tôt qu'il présente de la dyspnée; nous avons vu que cette dyspnée était due à la production d'une broncho-pneumonie caséeuse tuberculeuse, avec pullulation très intense de bacilles de Koch.

Chez le cobaye déjà rendu tuberculeux par inoculation préalable de 1/2 milligramme de bacilles tuberculeux sous la peau 18 jours auparavant au minimum, l'inoculation seconde dans la trachée détermine dès le lendemain de la réinfection une dyspnée considérable; beaucoup de cobayes meurent d'une façon précoce, un certain nombre survivent.

Au point de vue anatomique, les deux lésions, la primitive et celle de la réinfection, sont aussi différentes que possible ; la lésion de réinfection est déjà manifeste au bout de 24 heures ; les poumons sont rouge vineux, congestionnés, il y a une dilatation intense des capillaires avec des réactions légères d'alvéolite, dans la suite, celles-ci s'accentuent, mais il ne se produit aucune lésion de caséification, aucune formation de tubercules ; on observe de la carnisation, de la pneumonie chronique, enfin et surtout, phénomène capital, alors que dans les cas d'infection intratrachéale primitive, dans les lésions de broncho-pneumonie caséeuse, pullulent les bacilles, ceux-ci sont rares, isolés, dans les lésions de réinoculation.

Ces expériences nous paraissent jusqu'à un certain point expliquer certains accidents aigus pulmonaires à allure brutale, qui surviennent chez les tuberculeux, entraînant quelquefois la mort rapide, revêtant le plus souvent, par leur allure fluxionnaire et leur évolution subaiguë, l'allure d'affections non tuberculeuses, susceptibles de laisser cependant après elles des séquelles fibreuses indélébiles. Elles nous expliquent, d'autre part, la relative résistance du poumon tuberculeux aux embolies bronchiques bacillaires qui n'aboutissent pas le plus souvent à la formation de véritables broncho-pneumonies tuberculeuses caséeuses.

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE PAR LES MÉTHODES DE LABORATOIRE

Nécessité d'une décoloration énergique par l'acide nitrique au tiers et par l'alcool absolu dans la recherche du bacille de Koch dans les crachats. (En collaboration avec A. Philibert.) Rapport de la *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 15 juillet 1905.

Recherche du bacille de Koch dans le sang par homogénéisation du caillot. (En collaboration avec Griffon et Philibert.) *Soc. de biol.*, 10 janvier 1903, in *Presse médicale*, 14 janvier 1903.

Recherches du bacille de Koch dans les urines par l'examen direct. (En collaboration avec Philibert.) *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 1907.

Importance de la notion de densité pour la recherche du bacille de Koch dans les procédés d'homogénéisation des crachats. (En collaboration avec Philibert.) *Société d'études scientifiques sur la tuberculo*[illegible] avril 1911.

Importance clinique de l'homogénéisation des crachats. (En collaboration avec Philibert et Gastinel. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, Séance du 8 novembre 1912.

Séro-diagnostic de la tuberculose. (En collaboration avec Griffon et Philibert.) *Congrès international de la tuberculose*, p. 368, 1905.

Revue critique des nouveaux moyens de diagnostic pratique de la tuberculose. (En collaboration avec Philibert.) *Journal médical français* du 15 janvier 1910.

Revue critique sur les méthodes de recherche du bacille de Koch dans les épanchements séro-fibrineux de la plèvre et du péritoine. (En collaboration avec Philibert.) *Journal médical français*, 15 novembre 1910.

Dans une série de mémoires ou de revues critiques, nous nous sommes préoccupés, d'une part, de perfectionner la technique de la recherche du bacille de Koch dans les produits pathologiques et en même temps de parer aux causes d'erreur qu'entraîne facilement cette recherche.

Nous avons rappelé plus haut nos travaux sur les bacilles acido-résistants ; ils nous ont conduit à réclamer impérieusement le retour à la technique originelle d'Ehrlich-Ziehl pour le diagnostic de la tuberculose et à rejeter les différentes méthodes approchées qui tendaient à se substituer à celle-ci ; nous avons montré en particulier combien il était nécessaire de traiter par l'alcool absolu selon la technique originelle les lames colorées, après avoir fait agir l'acide nitrique.

Cet emploi d'une technique rigoureuse est nécessaire, moins pour la recherche du bacille de Koch dans les crachats, qui expose peu à l'erreur (sauf dans les cas de gangrène pulmonaire ou de dilatation bronchique) que pour celle de ce bacille dans le sang, dans les sérosités et les urines.

Pour les urines en particulier, il faut toujours se méfier de la présence des bacilles du smegma, deux fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme, qu'on peut rencontrer dans l'urine alors même qu'elle a été retirée par cathétérisme.

Les bacilles du smegma peuvent être ramenés à quatre types : les deux premiers, bacille ramifié en γ de Holz et streptothrix ramifié et rayonné de Newjadrowski, ne peuvent être confondus avec le bacille tuberculeux ; les deux autres sont un bacille fin et grêle et un bacille granuleux ressemblant au bacille pseudo-diphtérique ; ces deux bacilles ne peuvent être différenciés morphologiquement du bacille de Koch, mais

ils ne sont que légèrement acido-résistants et ne sont pas alcoolo-résistants.

La recherche du bacille de Kocb dans l'urine soulève un autre problème, celui de savoir la valeur de la constatation du bacille au sujet de l'existence d'une lésion rénale lorsque le malade est en même temps porteur de lésions pulmonaires.

Dans 20 cas de tuberculose pulmonaire (sans lésion génito-urinaire), le bacille était absent de l'urine ; 3 fois nous avons trouvé des bacilles pseudo-acido-résistants ; étant donnée cette absence du bacille de l'urine en cas de tuberculose pulmonaire, il semble bien que la constatation directe du bacille de Koch dans une urine entraîne la présomption qu'il s'agit d'une tuberculose génito-urinaire. Les résultats sont tout différents lorsque les urines ont été inoculées au cobaye ; car il semble que chez des tuberculeux pulmonaires indemnes en apparence de lésions rénales, le bacille puisse passer dans les urines en trop petite quantité pour être décelé par simple examen direct mais en quantité suffisante pour tuberculiser le cobaye.

Recherche du bacille dans les crachats après homogénéisation.

Bien que dès les premières années qui suivirent la découverte du bacille de Koch, on eut proposé de rechercher le bacille dans l'expectoration en soumettant une grande quantité de crachats à la méthode de l'homogénéisation par la soude de Biedert, ce procédé n'a longtemps pas pris place dans la technique courante et n'est encore utilisé qu'exceptionnellement en France.

Il semble cependant qu'après une assez longue période de défaveur, les méthodes d'homogénéisaion aient un regain d'actualité.

Nous avons montré que l'inégalité des résultats obtenus avec la plupart de celles-ci tient surtout à ce qu'au moment de la centrifugation du liquide homogénéisé on ne se préoccupe pas des rapports existant entre la densité du bacille et celle du liquide.

Si l'on veut bien se rappeler que, comme l'a montré Dilg, la densité du bacille de Koch varie de 1.010 à 1.080, et que, d'autre part, comme nous l'avons vérifié, la densité des diverses homogénéisations oscille entre 0.990 et 1.120, on comprendra que la variabilité des résultats obtenus par les divers expérimentateurs tient à ce que, selon le procédé employé,

on réalise on non des conditions favorables pour la centrifugation des bacilles.

Pour être certain de collecter le bacille de Koch dans le culot de centrifugation, il faut employer des liquides dont la densité soit inférieure à 1.010 et même au point de vue pratique inférieure à 1.004.

Notre méthode consiste donc, après avoir homogénéisé les crachats par la méthode ancienne de Biedert au moyen de la soude qui est simple et rapide, de prendre la densité du liquide et, si la densité est supérieure à 1.004, d'ajouter une quantité suffisante d'alcool à 50 degrés pour ramener la densité autour de 1.000.

Voici d'ailleurs succinctement résumés les divers temps de la technique :

1° Mesurer la quantité du crachat que l'on a à sa disposition dans une éprouvette graduée. Mesurer une quantité d'eau 10 fois supérieure. Mettre le crachat et la moitié de l'eau dans une capsule en porcelaine et ajouter autant de gouttes de lessive de soude qu'il y a de centimètres cubes de crachat.

Par exemple :

Crachat.	10 centimètres cubes.
Eau.	100 — —
Lessive de soude. .	X gouttes.

2° Porter la capsule sur la flamme d'un bec Bunsen, et chauffer doucement en agitant constamment; ajouter petit à petit le reste des 100 centimètres cubes d'eau; chauffer environ 10 minutes.

3° Laisser refroidir le liquide ;

4° Prendre la densité, et si celle-ci dépasse 100°, ajouter un peu d'alcool à 50 degrés; centrifuger, décanter, étaler, colorer.

Par cette méthode, on décuple au moins le nombre des bacilles, et on peut surtout déceler des bacilles dans des crachats qui en semblaient exempts par l'examen direct simple. Il en était ainsi dans 22 cas de tuberculose au début, de pleurésie séro-fibrineuse, etc., que nous avons observés.

TRAVAUX D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

De la rate dans les maladies infectieuses. *Thèse* Paris, 1895. Steinheil, éditeur.

Anatomie et physiologie des ganglions lymphatiques. (En collab. avec M. Labbé.) *Bull. Soc. anat.*, 27 mai 1898, et *Presse médicale*, 15 fév. 1899.

Infections ganglionnaires expérimentales (charbon, staphylocoque). (En collab. avec M. Labbé.) *Bull. Soc. de Biologie*, 26 mars 1898.

Effets comparés de l'action sur les ganglions du bacille et de la toxine diphtérique. (En collab. avec M. Labbé). *Ibid.*, 7 mai 1898.

Étude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. (En collab. avec M. Labbé.) *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, nº 3, mai 1898. — Article « Maladies du système lymphatique » du *Traité de médecine et de thérapeutique*, de Brouardel et Gilbert.

Réaction des ganglions lymphatiques au voisinage des cancers. (En collab. avec M. Labbé.) *Soc. anat.*, avril 1899.

Leucémie myélogène. (En collab. avec P. E. Weil.) *Soc. Méd. des Hôp.*, 22 juin 1900 et 5 juillet 1900.

Lymphadénie ganglionnaire métatypique. (En collab. avec M. Griffon.) *Bull. Soc. anat.*, 30 juin 1899.

Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur. (En collab. avec Clerc.) *Soc. anat.*, 30 juin 1899.

Leucémie aiguë. (En collab. avec Clerc.) *Bull. Soc. anat.*, 7 juillet 1899.

Essai sur l'anatomie pathologique et la pathogénie du lymphadénome ganglionnaire. (En collab. avec M. Labbé.) *Congrès de Lille*, 1899, et mémoire présenté pour le prix Daudet à l'Académie de Médecine, 1899.

Tuberculose ganglionnaire pseudolymphadénique. (En collab. avec P. Berger.) *Bull. Acad. de médecine*, 25 juillet 1899.

Presque tous nos travaux d'anatomie pathologique ont été consacrés à l'étude du système lymphatique; dans notre thèse inaugurale de 1895,

nous avons réuni tous les documents connus à cette époque sur le rôle de la rate dans les maladies infectieuses et étudié les réactions et les lésions qu'elle présente au cours des divers états infectieux.

Ce premier travail fut bientôt suivi de recherches de même ordre entreprises en collaboration avec Marcel Labbé, sur l'histologie normale du ganglion lymphatique et sur la réaction de ce ganglion au cours des diverses infections expérimentales.

Dans notre thèse, notre contribution personnelle a surtout consisté à étudier avec soin les lésions de la rate au cours de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, de la diphtérie, de la tuberculose.

Nous avons montré ainsi que dans la fièvre typhoïde, en dehors des lésions d'endartérite et des lésions cellulaires dégénératives bien décrites déjà par Siredey, des phénomènes de phagocytose des hématies par les macrophages déjà signalés par Cornil, la lésion caractéristique consistait dans la présence dans la pulpe splénique de nodules comparables à ceux décrits par Legry dans le foie des typhiques. Ces nodules sont constitués par une tuméfaction des grandes cellules de la pulpe dont le protoplasma se nécrose et dont le noyau se fragmente à des degrés différents.

Dans la tuberculose, la rate se présente sous un aspect très différent selon la forme de la maladie. Nous avons étudié avec beaucoup de soin l'état de la rate dans la granulie; l'hypertrophie est considérable, souvent beaucoup plus marquée que dans la fièvre typhoïde ; la lésion fondamentale consiste dans la présence de follicules tuberculeux qui siègent d'une façon prédominante à l'intérieur des corpuscules de Malpighi.

Dans la diphtérie, bien que macroscopiquement l'organe ne soit pas sensiblement modifié, les lésions histologiques sont considérables; elles consistent surtout en lésions dégénératives extrêmement curieuses du corpuscule de Malpighi et de la pulpe; dans les foyers de désintégration cellulaire, ce qui domine, c'est la pycnose des noyaux dont la chromatine le plus souvent est hyperplasiée et fragmentée.

Dans la pneumonie la rate est souvent augmentée de volume; la modification primordiale consiste dans l'envahissement de la pulpe, mais surtout du corpuscule de Malpighi par de nombreux polynucléaires.

L'étude des infections expérimentales nous a montré, d'autre part, la résistance à l'infection du corpuscule de Malpighi. Celui-ci ne se laisse pas envahir par les bactéries qui se cantonnent exclusivement dans la

pulpe; il semble que le corpuscule soit surtout un centre de formation très active de lymphocytes et de leucocytes mononucléaires, alors que la pulpe semble plutôt un lieu de destruction des hématies et des leucocytes usés par les grands mononucléaires jouant le rôle de macrophages.

La technique histologique usitée à l'époque de notre thèse, bonne pour étudier les lésions organiques, était insuffisante pour dépister les reviviscences du tissu myéloïde qui peuvent se voir au cours de certains états infectieux; c'est aux travaux de P.-E. Weil, à ceux de Dominici surtout que revient le mérite d'avoir mis en évidence le réveil du tissu myéloïde dans la rate variolique et dans les diverses infections expérimentales.

Si nos travaux sur la rate ont consisté surtout en recherches d'histologie pathologique, nos travaux sur les infections ganglionnaires ont été bien plutôt des recherches de physiologie pathologique; nous avons cherché moins à décrire les lésions terminales des infections constatées aux autopsies qu'à surprendre le ganglion en pleine activité, aux différents stades de l'évolution du processus infectieux. L'application à l'étude histologique du ganglion lymphatique à l'état normal et dans les états pathologiques, des colorants préconisés par Ehrlich pour la coloration des diverses granulations leucocytaires, allait nous permettre, d'autre part, de pousser beaucoup plus loin que nous ne l'avions fait dans notre thèse l'étude du tissu lymphoïde.

Le préambule de nos recherches expérimentales a été une étude histologique des ganglions lymphatiques. Laissant de côté l'étude du tissu réticulé bien connu depuis les recherches de Ranvier et Renaut, nous nous sommes attachés, avec Marcel Labbé, à l'étude cytologique du ganglion. Nous avons montré tout d'abord que la structure générale du ganglion lymphatique, telle que l'ont décrite les classiques, n'était pas exacte.

On admettait, en effet, que la région corticale était constituée par un amas arrondi de cellules lymphatiques, dit follicule, entouré par les sinus lymphatiques; elle est en réalité plus complexe : la région corticale est essentiellement constituée par une nappe de tissu réticulé, disposée sans orientation précise du sein de laquelle émergent des masses arrondies auxquelles on doit seulement réserver le nom de follicules. Ceux-ci sont constitués tantôt exclusivement par des lymphocytes, tantôt par des rangées concentriques de lymphocytes formant une couronne autour du

centre clair ; ce centre est le centre germinatif de Flemming, il est formé de leucocytes mononucléaires en voie de division directe ou indirecte, c'est un centre de formation des lymphocytes. Nous avons montré d'autre part que le leucocyte polynucléaire, qui forme la majorité des globules blancs du sang est toujours absent du ganglion normal, qui est constitué seulement par des cellules du type lymphoïde et par quelques leucocytes à granulations éosinophiles ou basophiles.

Dans les infections expérimentales, en sacrifiant heure par heure, jour par jour, une série d'animaux inoculés avec une même dose de microbes ou de toxines, nous avons pu, en collaboration avec M. Labbé, reconstituer complètement toutes les étapes de l'infection ganglionnaire.

L'inoculation sous la peau du cobaye d'une dose non mortelle de staphylocoques, détermine une congestion assez vive de l'organe et l'apparition dans le tissu du ganglion qui en est normalement dépourvu *de leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles*.

Les staphylocoques qui ont échappé à l'action phagocytaire au point d'inoculation et qui ont été entraînés par la lymphe jusqu'au ganglion sont rapidement détruits dans les sinus lymphatiques et les cordons folliculaires, si bien qu'il est impossible de les retrouver sur les coupes de l'organe malgré l'apport incessant de nouveaux germes par les lymphatiques afférents.

Les leucocytes apportés par la lymphe ou diapédésés au niveau des capillaires ne sont pas les seuls agents de cette protection du ganglion ; le réticulum des voies lymphatiques lui aussi réagit activement ; les cellules plates se gonflent, desquament et forment ainsi de grands macrophages qui vont concourir avec les leucocytes polynucléaires à la police de la circulation lymphatique.

Grâce à cette défense effective opposée par les cellules des voies lymphatiques et les leucocytes polynucléaires diapédésés, la partie leucocytopoiétique du ganglion, le système folliculaire, va rester en activité pendant toute la durée de l'infection; les phénomènes de karyokinèse et de division directe des lymphocytes persistent en effet dans le follicule.

Même dans les infections mortelles pour l'animal, comme est l'infection charbonneuse, le système folliculaire reste longtemps indemne, alors que les sinus sont infiltrés de bactéridies, le follicule reste indemne, c'est la partie résistante, l' « ultimum moriens » du ganglion.

D'une façon générale d'ailleurs dans la période de réaction, le gan-

glion offre un mauvais terrain de développement aux bactéries, celles-ci ne s'y observent qu'exceptionnellement et ne peuvent y former des foyers de pullulation ; ce n'est que dans les derniers temps de l'infection, alors qu'apparaissent des lésions dégénératives dans la pulpe et dans le follicule que le ganglion se laisse envahir et par la voie lymphatique et par la voie sanguine (s'il y a infection générale). Les bactéries restent le plus souvent cantonnées dans les sinus sous-capsulaires et, en beaucoup plus petit nombre, dans les sinus caverneux; elles ne pénètrent qu'exceptionnellement dans les cordons folliculaires et dans les follicules.

L'action protectrice du ganglion ne s'exerce pas seulement vis-à-vis des microbes, mais encore vis-à-vis des toxines microbiennes.

Les recherches que nous avons entreprises avec M. Labbé, au sujet de l'action des toxines sur le ganglion, ont bien montré le rôle antitoxique des globules blancs.

L'inoculation de toxine staphylococcique sous la peau du cobaye produit, dans le territoire ganglionnaire correspondant, des phénomènes comparables à ceux que détermine l'inoculation directe du microbe : réaction du reticulum, apport de leucocytes polynucléaires par les voies sanguine et lymphatique, conservation de l'activité karyokinétique.

La toxine employée est-elle plus brutale, comme l'est pour le cobaye la toxine diphtérique, la réaction ganglionnaire fait complètement défaut et l'on ne voit pas apparaître de leucocytes polynucléaires dans le ganglion; au contraire, les lésions nécrotiques sont très précoces et très intenses; elles ne se constatent pas seulement au niveau des ganglions voisins du point d'inoculation, elles sont aussi marquées et de même nature dans les ganglions éloignés du point d'inoculation. Cette action foudroyante de la toxine peut être annihilée si l'on augmente artificiellement la résistance de l'animal à l'égard de la toxine. En inoculant simultanément une dose de toxine diphtérique mortelle pour les animaux témoins et une dose immunisante de sérum antidiphtérique, on peut voir reparaître dans les ganglions correspondant au point d'inoculation tous les phénomènes de réaction que nous avons signalés : le réticulum réagit légèrement, les leucocytes polynucléaires affluent en grand nombre, l'activité karyokinétique des follicules persiste.

Cette action est encore plus marquée si, au lieu d'inoculer le sérum antidiphtérique en même temps que la toxine, on a inoculé, la veille, le sérum curateur.

Réaction des ganglions lymphatiques au voisinage des cancers.

Dans ce travail nous avons montré, avec M. Labbé, que l'augmentation de volume que présentent souvent les ganglions au voisinage des cancers n'est pas toujours due à l'envahissement néoplasique, mais qu'elle traduit souvent une simple hyperactivité fonctionnelle. L'examen des ganglions montre, en effet, au niveau des follicules, les centres germinatifs en pleine activité karyokinétique.

Lorsque le ganglion est touché, les cellules cancéreuses envahissent d'abord les voies lymphatiques, puis la nappe réticulée; le follicule et son centre germinatif constituent, par contre, l' « ultimum moriens » du ganglion.

Cette réaction du follicule et de son centre germinatif a été prise à tort, par certains auteurs, comme le début de la transformation cancéreuse du ganglion. Les travaux de M. Labbé, de Soupault ont confirmé depuis notre observation première.

Essai sur l'anatomie pathologique et la pathogénie du lymphadénome ganglionnaire.

Nous avons etudié systématiquement avec M. Labbé, au point de vue cytologique, un assez grand nombre de cas de lymphadénome.

Cette étude nous a permis de distinguer, dans le groupe encore confus à cette époque du lymphadénome. 3 variétés de tuméfactions ganglionnaires :

1° Des adénites infectieuses, chroniques, banales;

2° Des lymphomes tuberculeux;

3° Le lymphadénome ganglionnaire.

Au point de vue anatomo-pathologique, on peut distinguer deux formes de lymphadénome proprement dit :

1° Le lymphadénome typique qui est caractérisé par l'hyperproduction de cellules lymphatiques, du type normal, telles qu'on les rencontre dans les organes hématopoiétiques, et, par sa tendance à la généralisation à tout le système hématopoiétique. Ce groupe rentre dans la lymphadénie qui sera dite *lymphatique* ou *myélogène* selon que le tissu réticulé réagira selon le type lymphatique (type ganglion) ou myélogène (type moelle des os).

2° Le lympnadénome métatypique, qui est caractérisé par la présence

de formes cellulaires anormales, dérivées des cellules fixes et mobiles des organes lymphatiques — groupe qui ne présente pas la même aptitude à la généralisation en masse que le lymphadénome typique et qui, par son mode d'extension, se rapprocherait davantage des tumeurs malignes.

Pour le lymphome tuberculeux, nous avons été des premiers, avec Sabrazès et Duclion, à montrer qu'il fallait séparer du groupe de l'adénie de Trousseau, certaines hypertrophies ganglionnaires cervicales que l'histologie montrait être de nature tuberculeuse. Cette forme de tuberculose dont nous rapportions 3 observations avec notre maître le Professeur Berger est caractérisée par des tumeurs circonscrites, dures, mobiles, indolentes, d'un volume souvent considérable, ne se ramollissant pas et ne suppurant jamais; l'évolution en est extrêmement lente.

L'examen histologique décèle dans ce tissu d'apparence lymphadénique d'innombrables follicules tuberculeux entourés de tissu fibreux; on ne peut colorer de bacilles de Koch; il s'agit d'une lésion de tuberculose atténuée immobilisée.

Pour le lymphadénome notre contribution personnelle a été de publier, avec P.-E. Weil, une des premières études histologiques et hématologiques françaises de leucémie myéloïde.

Avec Clerc d'autre part nous décrivions en 1899, un des premiers cas de leucémie aiguë et sous le nom de lymphadénome métatypique du médiastin antérieur, nous publiions la première observation de cette curieuse lésion ganglionnaire décrite depuis par Ziegler sous le nom de granulome.

TRAVAUX CONCERNANT L'HISTO-CHIMIE ET LA CYTOLOGIE DES CRACHATS

Traité de l'examen des crachats. (En collab. avec S -I. de Jong), Masson et C[ie], édit., 1912.

Étude histo-chimique et cytologique du crachat pneumonique. (En collab. avec S.-I. de Jong.) *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 5 juillet 1907.

L'exsudat séro-albumineux, le mucus et les aspects réticulés des crachats. *Ibidem*, 12 juillet 1907.

Étude histo-chimique et cytologique du crachat des tuberculeux. (En collab. avec S.-I. de Jong.) *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 27 novembre 1908. Congrès international de la tuberculose. Washington, 1908, vol. I, p. 266.

Bronchites albuminuriques et catarrhes pituiteux. (En collaboration avec S.-I. de Jong.) *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 15 octobre 1909.

L'éosinophilie locale dans l'asthme. (En collaboration de S.-I. de Jong). *Ibidem*, 6 mai 1910.

L'éosinophilie du crachat des asthmatiques. Sa valeur diagnostique, sa signification pathogénique. (En collaboration avec S.-I. de Jong.) *Presse médicale*, 22 octobre 1910.

Réactions d'alvéolite au cours de la tuberculose décelée par l'examen cytologique des crachats. (En collaboration avec S.-I. de Jong et Braun.) *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, avril 1911.

Si, depuis la découverte du bacille de Koch, l'analyse bactériologique des crachats est peut-être la plus classique des recherches de laboratoire, leur étude histo-chimique et cytologique n'a pas profité des progrès de la technique histologique contemporaine comme celle du sang et des sérosités. Dans une série de mémoires et dans notre traité de l'examen des crachats, en collaboration avec S.-I. de Jong, nous avons cherché à montrer que si l'analyse histo-chimique du crachat est plus délicate que celle du sang et des sérosités, elle est cependant possible et donne de précieux renseignements cliniques, le crachat représentant en réalité un décalque relativement fidèle des lésions anatomo-pathologiques de l'arbre respiratoire.

Les méthodes d'examen qui servent en hématologie ne sont pas applicables à l'examen des crachats sans de nombreuses modifications. Sur les lames de sang, un seul élément attire l'attention de l'hématologiste, c'est la cellule; dans le crachat, au contraire, la cellule n'est pas l'unique élément; elle ne constitue au contraire qu'une partie de l'exsudat; la partie fondamentale est avant tout un mélange en proportion variable d'eau et de mucine; dans certains cas, enfin, s'y ajoute un autre élément qui jusqu'ici avait passé inaperçu, un exsudat séro-albumineux.

Pour faire un bon examen cytologique de crachat, il faut donc avoir une méthode d'étalement, de fixation et de coloration qui permettent non seulement d'étudier les différents éléments cellulaires, mais encore le mucus et, s'il existe, l'exsudat séro-albumineux.

La technique que nous avons adoptée après de nombreuses recherches consiste à étaler le crachat en couche aussi mince que possible, non pas

comme pour le sang par la méthode du glissement du bord d'une lamé rodée sur la lame où a été déposée la goutte de sang, mais en le dissociant au moyen d'une aiguille fine de façon à détruire le moins possible les rapports des divers éléments entre eux et d'altérer ceux-ci le moins possible. On laisse sécher à l'air. La fixation se fait facilement en trempant la lame dans un flacon renfermant une solution aqueuse d'acide chromique à 1 p. 100 ou en versant quelques gouttes d'alcool méthylique sur la préparation, on laisse évaporer.

Pour la coloration, le bleu polychrome, solution « mûrie » de bleu de méthylène, est le colorant de choix; c'est tout d'abord un colorant cellulaire de premier ordre qui nous renseigne en particulier sur les affinités basophiles du protoplama et des granulations : mais c'est surtout le véritable colorant du mucus par suite de ses propriétés métachromatiques; il permet enfin, comme nous le verrons dans la suite, de déceler les exsudats séro-albumineux et nous n'avons jamais pu trouver avec de Jong de colorant susceptible de le remplacer; il doit être souvent additionné de carbonate d'ammoniaque. Au bleu polychrome, on associera une des nombreuses combinaisons, éosine-bleu de méthylène, usitées pour la coloration des granulations éosinophiles ou neutrophiles des leucocytes, et l'hématéine-éosine qui reste le véritable réactif permettant de bien voir les granulations éosinophiles.

Le mucus se présente dans les crachats sous deux aspects différents qui n'avaient jamais été signalés par aucun hématologiste, sous l'aspect de mucus hyalin, qui forme en général dans les crachats une nappe anhiste, mal limitée, plus ou moins criblée de bulles d'air; cette nappe, après coloration par le bleu polychrome, apparaît rosée dans les parties peu épaisses, d'un rouge vif à la lumière artificielle dans les parties épaisses.

Ce mucus hyalin qui est très répandu dans les crachats de pharyngite se voit surtout en couche épaisse, au début des processus aigus de bronchite, de pneumonie; il constitue presque exclusivement le crachat des asthmatiques; c'est lui qui donne aux crachats la plus grande part de leur viscosité.

A côté du mucus hyalin on voit des aspects réticulés, qui se colorent en rouge par le bleu polychrome, et qui ont été pris à tort le plus souvent pour de la fibrine.

Ces aspects réticulés se présentent tantôt sous l'aspect de longs

écheveaux de fibrilles parallèles, tantôt sous l'aspect d'une fine fausse membrane, formée de mailles onduleuses, enserrant les polynucléaires, tantôt enfin sous l'aspect de petits réticulums ayant l'étendue d'une grande cellule, arrondis ou allongés en calebasse.

Les aspects en écheveaux semblent être du mucus glandulaire strié; les réseaux nous ont paru résulter d'une dégénérescence muqueuse, soit de la cellule bronchique, soit de la cellule endothéliale, soit même des polynucléaires; il semble que ce soit surtout le noyau de la cellule qui entre en jeu dans leur formation.

Ces dégénérescenses réticulées se voient en très grande abondance dans les crachats, quand la période de début des états inflammatoires est passée.

Les exsudats séro-albumineux se présentent sous l'aspect de gouttelettes d'aspect anhiste, tantôt arrondies, tantôt allongées, tantôt en calebasse, ressemblant à des levures bourgeonnantes; ces gouttelettes se colorent en bleu violet par le bleu polychrome et seulement par ce réactif.

Crachat pneumonique. — L'étude du crachat pneumonique nous a révélé un certain nombre d'oberservations nouvelles intéressantes; le crachat pneumonique était volontiers considéré comme un exsudat fibrino-leucocytique: nos recherches nous ont montré la pénurie du crachat en fibrine qui reste dans les alvéoles pulmonaires; les leucocytes polynucléaires n'apparaissent en grand nombre qu'au déclin de la maladie.

A la période de début, le crachat est surtout constitué par du mucus hyalin en nappe, par de très nombreuses gouttelettes d'exsudat séro-albumineux, par quelques cellules endothéliales en dégénérescence réticulée; plus tard les gouttelettes disparaissent, les dégénérescences réticulées augmentent d'importance en même temps qu'apparaissent de nombreux leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles.

Dans l'œdème aigu du poumon, la formule est tout à fait différente, le mucus fait défaut, il n'y a plus que l'exsudat séro-albumineux et quelques cellules bronchiques normales décapées.

Dans la bronchite aiguë, au contraire, cet exsudat fait défaut et il n'y a que du mucus hyalin épais et de nombreuses cellules bronchiques dégénérées.

Dans la bronchite aiguë ou subaiguë des emphysémateux, le mucus

hyalin fait place surtout à de très nombreux aspects en réseau enfermant un plus ou moins grand nombre de leucocytes polynucléaires.

Dans ces diverses variétés de crachats on ne trouve que des cellules bronchiques, des cellules endothéliales desquamées, des leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles, on ne voit pas d'éosinophiles oú en nombre infime.

Le crachat des asthmatiques renferme au contraire presque exclusivement des éosinophiles comme variété leucocytaire. Ce crachat est essentiellement constitué par du mucus hyalin, très épais, par des cellules bronchiques intactes desquamées, par d'innombrables leucocytes éosinophiles qui, comme nous l'avons montré, ont l'aspect des cellules éosinophiles de réaction locale telles qu'on les voit dans la paroi externe du kyste hydatique (leucocytes mononuclés, cellules losangiques à noyau allongé, etc).

Dans la tuberculose pulmonaire, il n'existe pas de formule spécifique qui puisse permettre un diagnostic clinique; on ne voit pas de cellules géantes ou de cellules épithélioïdes, l'étude des crachats ne peut être utilisée que pour renseigner sur la forme clinique de la lésion tuberculeuse et jusqu'à un certain point sur le degré de celle-ci.

C'est ainsi que dans la pneumomie caséeuse, l'examen cytologique des crachats va nous montrer tout au début l'importance des réactions d'alvéolite voisines de celles de la pneumonie franche.

Comme nous l'avons vu avec de Jong et Braun, on retrouve méme richesse en mucus hyalin, méme présence quoique plus discrète d'exsudat séro-albumineux, même pauvreté cellulaire; la présence de bacilles de Koch dès le début de cette forme clinique montre que celui-ci peut éveiller dans certaines conditions des réactions d'alvéolite comparables à celles qu'entraîne la pénétration du pneumocoque au sein de l'alvéole.

La ressemblance du crachat de pneumonie caséeuse avec le crachat de pneumonie franche est toute passagère; l'exsudat séro-albumineux, le mucus ne vont pas tarder à disparaître et l'on ne trouvera plus, par suite de la caséification qui se fait rapidement au sein du parenchyme, que des cellules nécrosées ou des débris nucléaires.

La présence de gouttelettes d'exsudat albumineux et de mucus hyalin permet d'autre part, comme nous l'avons montré avec de Jong et Braun d'individualiser, à côté de la pneumonie caséeuse, des pro-

cessus pneumoniques localisés, dont certains peuvent être curables.

Dans les formes fibro-caséeuses communes, il nous a semblé qu'au début des poussées, alors qu'on ne trouve pas encore de bacilles dans les crachats ou seulement de très rares bacilles, il y avait dans les crachats une prédominance de cellules endothéliales desquamées, traduisant l'importance des réactions d'alvéolite autour de la lésion tuberculeuse proprement dite.

Quand la lésion progresse et évolue vers le ramollissement marqué; deux aspects peuvent être observés : 1° le crachat a les caractères d'un crachat de bronchite, et on retrouve en plus ou moins grande abondance du mucus hyalin, des réseaux enserrant des polynucléaires, des squelettes de cellules bronchiques, des cellules mononucléées plus ou moins nombreuses, mais le processus caséifiant se manifeste déjà; les réseaux n'ont pas l'élégance des réseaux de même ordre observés dans la bronchite aiguë, il sont granuleux, comme poussiéreux, mal colorés : les noyaux des leucocytes ne sont pas intacts mais en dégénéresce pycnotique souvent fragmentés; 2° le crachat est un crachat nécrotique; on ne voit plus de réseaux véritables, plus de leucocytes, mais de gros filaments imbriqués, entre les mailles desquels de gros fragments nucléaires, pris à tort souvent pour des lymphocytes.

L'examen des crachats permet donc jusqu'à un certain point de se rendre compte de la part plus ou moins importante de la réaction bronchique, banale, à côté des phénomènes de désintégration cellulaire traduisant les phénomènes de caséification pulmonaire.

RECHERCHES DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Les localisations articulaires des infections générales. (En collab. avec V. Griffon.) *Presse médicale*, 9 décembre 1899.

Du rôle de l'accoutumance dans le déterminisme des localisations microbiennes. (En collab. avec M. Labbé.) *Bull. de la Soc. de Biol.*, 13 janvier 1900.

Dans ces deux mémoires nous avons cherché à préciser quelques-unes des lois qui président aux localisations morbides.

Dans le premier, nous avons montré que la fixation sur les articulations d'un agent pathogène en circulation dans l'économie s'observer

soit lorsque le virus est atténué, soit lorsque l'organisme est en partie réfractaire.

En vaccinant incomplètement des animaux contre le pneumocoque et en leur inoculant sous la peau des pneumocoques virulents, nous avons vu que ces pneumocoques ne donnaient plus de septicémie, mais des lésions localisées articulaires.

L'atténuation du virus ou la résistance du terrain ne sont pas les seuls facteurs qui interviennent dans le déterminisme de ces localisations articulaires; il faut faire la part de l'accoutumance qu'a déjà acquise le microbe par un premier séjour dans un tissu articulaire; un staphylocoque retiré d'une arthrite humaine, inoculé à toute une série de lapins, s'est toujours cantonné sur le système articulaire, malgré l'exaltation de sa virulence.

Ce fait rend compte des faits de contagion avec localisation similaire, en apparence paradoxale, de certaines infections à microbes non spécifiques, telles que les broncho-pneumonies, les angines, les otites. Des faits de même ordre ont été observés par MM. Ribadeau-Dumas et S.-I. de Jong.

TRAVAUX D'HÉMATOLOGIE

Principales formes cellulaires du tissu conjonctif et du sang. (En collab. avec M. Leredde.) *Presse médicale*, 23 novembre 1898.

L'intérêt de ce travail est qu'il a été le premier en France dans lequel ont été décrites avec précision certaines formes cellulaires encore peu connues à cette époque, les leucocytes à protoplasma basophile, les leucocytes à granulations basophiles ; nous y décrivions d'autre part l'aspect spécial du noyau des leucocytes polynucléaires éosinophiles, enfin nous montrions les renseignements diagnostiques et pathogéniques qu'on peut tirer de l'établissement des diverses formules hémo-leucocytaires ou de la constatation des formes cellulaires anormales du tissu conjonctif et du sang.

Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. *Revues critiques. Archives générales de médecine*, 1900 et 1901.

Le sang dans les maladies. (En collab. avec M. Labbé.) *Archives générales de médecine*, juin 1902.

Les leucocytoses dans les maladies infectieuses. (En collab. avec M. Labbé.) *Presse médicale*, 8 nov. 1902. — **Valeur diagnostique et pronostique de la formule hémo-leucocytaire dans les maladies infectieuses.** *Traité de Pathologie générale*. Masson, édit., t. VI.

Mononucléose et immunité. (En collab. avec M. Labbé.) *Presse médicale*, 9 mai 1903.

Traité d'hématologie. (En collab. avec M. Labbé.) Steinheil, édit., Paris, 1904.

Dans ces divers articles et dans notre traité d'hématologie, nous nous sommes surtout efforcés de faire la synthèse des notions éparses sur les

diverses formules hémo-leucocytaires des maladies infectieuses et d'en dégager les lois générales : l'hyperleucocytose polynucléaire est la réaction banale mise en jeu par l'organisme chaque fois qu'une infection nécessite pas son acuité un effort précoce et rapide ; la mononucléose s'observe dans les maladiès spécifiques et dans les maladies chroniques, chacune de celles-ci apportant d'ailleurs en raison même de sa spécificité une variante dans la formule. Cette constatation de la mononucléose comme formule des maladies spécifiques telles que la fièvre typhoïde, la variole s'accompagnant d'une immunité durable, nous a conduit à établir un rapport étroit entre la mononucléose du sang et la constitution de l'état d'immunité?

Dans notre traité d'hématologie nous avons réuni, pour la première fois en France, tous les documents concernant l'étude du sang; des chapitres spéciaux ont été consacrés à l'alcalinité, à la coagulation, à l'analyse bactériologique et chimique du sang, à l'hyperglobulie et aux anémies, à la valeur diagnostique et pronostique des leucocytoses, aux diverses propriétés physiques, chimiques et biologiges du sérum, à la structure des organes hématopoiétiques et à leur mode de réaction dans les divers états pathologiques.

L'Éosinophilie locale dans l'asthme. (En collab. avec S.-I. de Jong.)
Soc. méd. des Hôpitaux, 6 mai 1910.

L'Éosinophilie du crachat des asthmatiques. (En collab. avec S.-I. de Jong.)
Presse médicale, nº 85, 22 oct. 1910.

Si l'on examine le crachat perlé de l'asthmatique en crise, on y trouve surtout du mucus hyalin épais, des cellules bronchiques presque intactes, enfin de très nombreuses cellules éosinophiles; si l'éosinophilie a été signalée pour la première fois par Gollasch dans le crachat des asthmatiques, les caractères spéciaux de cette éosinophilie et sa valeur diagnostique considérable n'avaient pas été mis suffisamment en relief.

Nous avons montré avec I. de Jong que l'éosinophilie dans l'asthme avait les caractères d'une éosinophile locale ; si un certain nombre de leucocytes éosinophiles ont les aspects du polynucléaire éosinophile du sang, la plupart sont des cellulea mononucléées, soit de forme arrondie, à gros noyau vésiculeux, ressemblant par suite aux myélocytea éosinophiles, soit des cellules mononucléées, de forme losangique, en fuseau,

ayant l'aspect de cellules conjonctives dont le protoplasma serait criblé de granulations éosinophiles.

Cette constatation nous montre que dans l'asthme il existe au niveau des bronchioles une réaction identique à celle que l'on voit dans les processus toxiques d'ordre parasitaire, dans la paroi du kyste hydatique par exemple; elle est en faveur de l'origine toxique de l'asthme.

La valeur diagnostique de cette éosinophilie du crachat des asthmatiques est considérable, car elle n'existe qu'au cours des crises d'asthme et manque dans toutes les autres maladies dyspnéisantes, dans la tuberculose, dans l'asthme cardiaque, dans la dyspnée urémique; chez certains emphysémateux présentant des crises asthmatiformes, on trouve cependant aussi des éosinophiles mais en quantité beaucoup moindre que dans l'asthme vrai.

L'Éosinophilie dans les diathèses et les états anaphylactiques. *Revue critique.* (En collab. avec René Moreau.) *Annales de Médecine*, t. II, n° 1. juillet 1914.

L'objet de cette revue a été surtout de coordonner les acquisitions anciennes et nouvelles sur l'éosinophilie, en vue d'en déduire la signification pathogénique.

Après avoir rappelé que les éosinophiles disparaissent du sang à la période d'état des maladies infectieuses pour ne reparaître qu'au moment de la crise (il y a hyperéosinophilie passagère à ce moment), qu'elle est beaucoup plus fréquente et plus importante dans les maladies infectieuses chroniques, en particulier dans la tuberculose pulmonaire, surtout à la fin des poussées évolutives et dans l'intervalle de celles-ci; ainsi que dans la lèpre; qu'elle est de règle dans les maladies parasitaires et dans l'asthme; et enfin dans certaines maladies cutanées, bulleuses, dans certaines intoxications médicamenteuses, nous avons été amenés à discuter la signification de l'éosinophilie sanguine dans les états diathésiques.

L'éosinophilie a été considérée comme le substratum des états diathésiques, de l'arthritisme, de la diathèse exsudative qui se traduit non seulement par l'asthme et l'entérocolite, mais encore par l'asthme des foins, la migraine, l'eczéma, l'urticaire, les œdèmes angioneurotiques et certains états d'idiosyncrasie alimentaire; le substratum de cette diathèse pouvant être une excitation latente du pneumogastrique (syndrome vagotonique).

S'il est bien réel que dans l'asthme, l'asthme des foins, l'eczéma, l'éosinophilie soit de régle, elle est loin d'être constante dans l'entérite muco-membraneuse et, d'après nos propres recherches, manque dans l'urticaire ; le cadre de la diathèse exsudative ou éosinophilique a donc besoin d'être revisé; il est bien certain par contre qu'il y a des cas très curieux d'éosinophilie familiale.

Si dans certains cas l'éosinophilie peut s'observer après injection de sérum d'espèce étrangère, il ne nous a pas été donné de retrouver d'éosinopbilie dans les différents états anaphylactiques que nous avons observés; à la suite d'injections répétées de sérum humain soit frais, soit inactivé, nous n'avons pu obtenir chez 18 cobayes mis en expérience d'éosinopholie notable, par contre, toute une série d'observations expérimentales nous montrent l'hyperéosinophilie à la suite d'injections répétées de produits vermineux. Si rien ne permet à l'heure actuelle d'établir un lien solide entre l'éosinophilie et l'anaphylaxie, tout montre par contre ses rapports avec les phénomènes toxiques.

Accidents rhumatoïdes avec leucopénie, éosinophilie et albuminurie au cours d'une pleuro-tuberculose primitive. Comparaison avec la maladie du sérum. (En collab. avec S.-I. de Jong.) *Bull. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 oct. 1909.

Au déclin d'une pleurésie séro-fibrineuse, nous avons observé 12 jours après la ponction, un syndrôme caractérisé par de l'artbralgie avec tuméfaction articulaire, œdèmes de la face et des membres, albuminurie, leucopénie et éosinophilie sanguine, transitoire, mais considérable.

C'est là un fait d'attente, mais d'un haut intérêt pour expliquer certains œdèmes, certaines albuminuries, certains pseudo-rhumatismes, qu'on pourrait croire de nature infectieuse et qui sont sans doute d'ordre toxique, très voisins des phénomènes observés dans les cas de maladie sérique.

ÉTUDES CLINIQUES SUR LA TUBERCULOSE

La plupart de nos recherches cliniques ont porté sur la tuberculose pulmonaire; nous nous sommes surtout efforcé de préciser certains points fondamentaux de sémiologie, d'étudier l'évolution de la maladie et de caractériser enfin quelques-unes de ses formes cliniques.

SÉMIOLOGIE DE LA DIMINUTION DU MURMURE VÉSICULAIRE

De la diminution du murmure vésiculaire aux sommets et en particulier au sommet droit, sa valeur sémiologique. *Société médicale des hôpitaux*, 20 décembre 1907 et janvier 1908. *Congrès de médecine.* Genève, sept. 1908. *Presse médicale*, p. 63, 3 août 1912. *Congrès de Rome*, 1912 et in *Revue de la tuberculose*, 2ᵉ série, t. X et in *Thèse* François. Paris, 1910.

La valeur sémiologique des signes physiques « dits de début » de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Journal médical français* du 15 août 1913.

Il est peu de questions de phtisiologie plus complexes, plus délicates et en même temps plus importantes au point de vue pratique que celle de la valeur sémiologique de la diminution du murmure vésiculaire, limitée aux sommets et d'une façon plus générale, des respirations anomales.

Grancher avait admis qu'avant la période d'induration de Laënnec considérée pendant longtemps comme marquant le début de la phtisie, il existe une phase prémonitoire, la phase de germination; cette phase, le plus souvent caractérisée par des symptômes généraux et fonctionnels discrets d'imprégnation tuberculeuse, était considérée comme dépistable surtout par l'auscultation des sommets du poumon qui révélait dans ces conditions des respirations anomales; de ces respirations anomales, la plus importante était l'inspiration rude, l'inspiration rude et basse; celle-ci pouvant être remplacée, mais plus souvent encore suivie psr la respirstion faible qui, disait Grancher, était loin d'avoir la même valeur sémiologique, par suite de sa fréquence et de sa banalité relative.

Dans la seconde partie de son œuvre, Grancher fut conduit à cette conception lumineuse qui éclaire aujourd'hui tant de problèmes de phti-

siologie que la tuberculose de l'adulte n'est bien souvent que la 2e étape d'une tuberculose dont l'origine remonte à la vie infantile ; le signe révélateur de cette tuberculose à son premier stade, est surtout la respiration faible ; soumettant avec ses élèves à l'auscultation méthodique 4.226 enfants des écoles de Paris, chez 15 p. 100 de ceux-ci, il constate des respirations anomales consistant surtout dans une inspiration affaiblie du sommet et en particulier du sommet droit. Généralisant ses observations, Grancher en conclut en 1905 que l'inspiration faible est au moins aussi fréquente à l'extrême début de la tuberculose, sinon plus fréquente que l'inspiration rude et grave.

L'opinion de Grancher devint rapidement classique, mais sa pensée maîtresse fut déformée ; il avait dit en réalité que chez les enfants il peut y avoir une longue période de germination tuberculeuse, pouvant durer plusieurs années et ne se traduisant que par de la diminution du murmure ; pour les besoins de la pathologie, on décrivit schématiquement au début de la tuberculose, une période de germination caractérisée par de la respiration faible, bientôt suivie d'inspiration rude et grave, enfin d'expiration prolongée ; la respiration faible devint ainsi le premier signe de début évolutif de la tuberculose pulmonaire.

Pendant les 6 années que j'ai passées comme médecin de la consultation de l'hôpital Boucicaut cherchant à contrôler la valeur de ce qu'on appelait alors les signes de Grancher, j'ai pu relever 173 observations de diminution du murmure vésiculaire, localisée au sommet, sans bruit surajouté et sans modification appréciable du son à la percussion. Je fus tout d'abord frappé, comme l'avait été Grancher, de la plus grande fréquence de la diminution du murmure vésiculaire au sommet droit, 127 cas à droite sur 46 à gauche, mais je me séparais de lui sur la valeur à attribuer à cette diminution du murmure vésiculaire : les malades présentant de la diminution du murmure vésiculaire se divisaient nettement en deux catégories ; chez 2/3 d'entre eux, il y avait des antécédents personnels ou des symptômes généraux concomitants de tuberculose ; chez 1/3 il n'existait aucun stigmate de tuberculose, il s'agissait d'individus en apparence bien portants.

Pour les individus du premier groupe, il était exceptionnel (1 fois sur 10) que la diminution du murmure vésiculaire pût être considérée comme marquant le début évolutif de la maladie, le plus souvent on retrouvait dans les antécédents des signes révélateurs de tuberculose,

de la fièvre, des hémoptysies, en résumé, cette diminution du murmure nous apparaissait en rapport non pas avec un début de tuberculose, mais plutôt avec une rétrocession, sinon une guérison des lésions, tout au moins avec des lésions sommeillantes.

Pour les individus du 2e groupe qui étaient cliniquement indemnes de toute tuberculose pulmonaire, j'observais qu'un certain nombre était porteur de lésions rhino-pharyngées qui déterminaient de l'insuffisance nasale, et notais d'autre part ce fait, que lorsqu'on observe une respiration anomale, cliniquement indépendante de toute évolution apparente de tuberculose, il s'agissait bien plus souvent d'une localisation au sommet droit.

De ces observations et d'observations analogues antérieures du Professeur Lemoine du Val-de-Grâce qui recherchant les anomalies respiratoires sur 245 soldats, les constatait 91 fois et lui aussi le plus souvent à droite, il résultait que la valeur sémiologique de la diminution du murmure vésiculaire devait être discutée à nouveau; dans ma communication à la Société médicale des hôpitaux du 20 décembre 1917 qui fut l'objet d'une discussion opiniâtre, je soutins que le plus souvent la diminution du murmure vésiculaire n'est pas un signe de tuberculose évolutive au début, mais un stigmate de tuberculose ancienne arrêtée ou immobilisée; que dans 1/3 des cas enfin elle n'est pas en rapport avec une lésion tuberculeuse, mais avec un trouble fonctionnel de la respiration, bien souvent avec une obstruction nasale.

La beaucoup plus grande fréquence de la diminution du murmure vésiculaire au sommet droit est difficile à expliquer; elle n'est certainement pas d'ordre physiologique comme j'ai pu m'en assurer; les données anatomo-pathologiques, d'autre part, ne nous montrent pas la tuberculose pulmonaire latente plus fréquente à droite qu'à gauche; mais toutes signalent la beaucoup plus grande fréquence de l'adénopathie trachéo-bronchique à droite. Dans un certain nombre de cas, il est donc possible que la diminution du murmure vésiculaire soit due à l'existence d'une adénopathie trachéo-bronchique; or celle-ci est beaucoup plus marquée à droite qu'à gauche, par suite du développement prépondérant des ganglions du côté droit.

Dans cette question de la valeur sémiologique des signes « dits de Grancher » pour le dépistage du début de la tuberculose, dont quelques rares cliniciens comme Marfan et Bard étaient seuls à discuter la valeur,

je me suis donc élevé contre la doctrine médicale régnante. Mon opinion qui, à beaucoup sembla subversive à cette époque, a été acceptée depuis par la plupart des phtisiologues, parfois même dépassée.

LES FORMES CLINIQUES DES HÉMOPTYSIES TUBERCULEUSES

Formes cliniques des hémoptysies tuberculeuses. Rapport présenté à la Société d'études scientifiques sur la tuberculose. Séance du 14 mai 1908. (En collab. avec de Jong.)

Bacille de Koch et hémoptysies initiales de la tuberculose. (En collab. avec Mathieu-Pierre Weil) *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 12 oct. 1911.

La tuberculose hémoptoïque à étapes éloignées. *Thèse* de Billard, Paris, 1903.

On a donné beaucoup de classifications des hémoptysies; des recherches que nous avons entreprises à ce sujet avec I. de Jong puis avec M. P. Weil, il résulte que la donnée la plus importante qui doit servir de base à toute classification est la concomitance ou l'absence d'une évolution tuberculeuse; dans une première étude sur les formes cliniques des hémoptysies tuberculeuses nous cherchions avec I. de Jong à distinguer dans les hémoptysies dites de début, celles qui surviennent comme unique manifestation d'une tuberculose jusque-là latente, et qui redevient cliniquement latente, des hémoptysies accompagnant une poussée évolutive de tuberculose pulmonaire de gravité variable. Nous insistions beaucoup, d'autre part, sur une forme bien curieuse d'hémoptysies à répétition, qu'on peut appeler la forme hémoptoïque à étapes éloignées; nous avons rapporté, dans la thèse de notre élève Billard, un certain nombre d'observations de cette forme déjà décrite par Andral, Peter et G. Sée; nous en avons distingué deux types; les formes sans évolution intercurrente appréciable de lésions pulmonaires, et les formes, en général atténuées, s'accompagnant d'une évolution intercurrente de lésions pulmonaires. Accentuant cette division avec notre élève M. P. Weil qui, sur notre conseil, fit de l'étude des hémoptysies l'objet de sa thèse, nous avons distingué les hémoptysies mécaniques des hémoptysies liées à une poussée évolutive pulmonaire.

Les hémoptysies liées à une poussée évolutive de tuberculose pulmonaires sont précédées d'une période de 2 à 3 semaines de durée

moyenne, pendant laquelle s'installent et progressent les symptômes fonctionnels et généraux de l'imprégnation tuberculeuse; elles s'accompagnent de fièvre, d'amaigrissement, d'hypotension artérielle, etc. Au cours de leur apparition, soit dans le sang hémoptoïque soit dans les crachats qui marquent la fin de l'hémoptysie, on trouve des bacilles tuberculeux. Les hémoptysies mécaniques, sans évolution concomitante de poussée évolutive, surviennent en général brusquement; elles sont apyrétiques et ne sont précédées ou accompagnées d'aucun symptôme d'imprégnation bacillaire. Ces hémoptysies ne sont en général pas bacillifères. La pathogénie de ces hémoptysies est très complexe; certaines hémoptysies mécaniques semblent marquer le début de la tuberculose, il n'en est rien en réalité. Ces hémoptysies ne sont que la manifestation tangible d'une tuberculose fibreuse, souvent ancienne, qui est soumise à l'influence de causes provocatrices, effort, suralimentation, médication intempestive etc. Comme nous l'avons vu avec M. P. Weil, les tissus fibreux pulmonaires sont d'une extrême vascularisation. Le mécanisme des hémoptysies qui surviennent au cours des poussées évolutives est beaucoup plus difficile à expliquer — ces hémoptysies sont en général accompagnées de fièvre, elles sont précédées d'une période d'imprégnation bacillaire et c'est pour ainsi dire à l'acmé de la poussée qu'éclate l'hémoptysie. Si l'on ne peut accepter, comme l'a soutenu Tripier de Lyon, qu'il s'agit d'une poussée pneumonique, en réalité il y a une part de vérité dans l'observation de celui-ci et l'on peut se demander si ces hémoptysies ne sont pas des manifestations en rapport avec des phénomènes de réinfection trachéale, ceux-ci se traduisant par une congestion intense des capillaires alvéolaires et souvent intra-alvéolaires et même par une véritable hémorragie, comme nous l'ont montré nos recherches de réinfection tuberculeuse pulmonaire expérimentale. Ces hémoptysies seraient à rapprocher de celles qu'on observait fréquemment autrefois lorsqu'on injectait aux tuberculeux des doses élevées de tuberculine.

L'INSTABILITE THERMIQUE

Valeur de l'instabilité thermique comme signe révélateur de la tuberculose pulmonaire au début. (En collab. avec I. de Jong.) *Bulletin médical* du 23 mars 1910.

La période menstruelle chez les tuberculeuses. (En collab. avec I. de Jong.) *Bulletin médical*, 22 octobre 1913.

Ni la constatation d'une respiration anomale des sommets, ni celle d'une opacité plus ou moins marquée du poumon décelée par la radioscopie, ne permettent de dire si une lésion considérée comme de nature tuberculeuse est actuellemeut en évolution ou bien si elle n'est que le reliquat d'une poussée de tuberculose ancienne; les méthodes de laboratoires (sauf la recherche des bacilles), séro-diagnostic, intra-dermo-réaction ne nous donnent aucun renseignement précis à ce point de vue; la recherche minutieuse des signes d'imprégnation tuberculeuse, quand l'examen des crachats est négatif, permet seule de trancher la question; de ces signes d'imprégnation, un des plus importants est l'instabilité thermique, à condition d'en bien connaître la valeur sémiologique: Quelles sont les limites de la température normale, quelles sont les causes qui font varier la température chez les individus sains? La tuberculose enfin peut-elle, seule, provoquer une instabilité thermique chez les individus au repos, ou bien à la suite d'une fatigue musculaire plus ou moins marquée? Ce sont toutes ces questions que nous avons traitées dans ce travail; nous avons montré en particulier que l'hyperthermie due à l'exercice musculaire, signalée par tous les physiologistes chez les individus sains, est plus ou moins marquée selon le degré d'entraînement du sujet et qu'elle peut par suite être constatée, même à un degré relativement élevé, chez un individu normal, si l'exercice est un peu prolongé ou plus fatigant que de coutume.

Dans les états pathologiques enfin, l'instabilité thermique provoquée par la marche n'est pas l'apanage de la seule tuberculose, elle peut être observée chez les obèses, chez les convalescents de maladie aiguë, chez des individus atteints enfin d'affections plus ou moins latentes (affections génitales, entérocolite, appendicite, etc.), comme nous l'avons montré dans la thèse de notre élève Voillemot.

Les causes d'erreur écartées, la constatation d'une instabilité thermique observée au repos, ou bien après une épreuve de marche bien réglée (à condition que l'hyperthermie soit assez élevée et ne soit pas transitoire) a une grande valeur.

Parmi les causes secondes qui peuvent provoquer une instabilité thermique chez les tuberculeuses, et qui d'autre part peuvent également modifier la courbe thermométrique chez des femmes saines, l'une des plus importantes est la menstruation.

Dans un travail fait en collaboration avec I. de Jong et dans la thèse

de notre élève Noncher, nous avons repris l'étude de cette importante question.

Les travaux de Daremberg, de Sabourin surtout ont bien mis en vedette l'importance de l'hyperthermie qui survient chez les tuberculeuses pendant les règles ou plus exactement pendant la période prémenstruelle et il y avait peu à glaner aprés ces remarquables études. Nous nous sommes surtout attaché à préciser la valeur diagnostique de l'élévation thermique prémenstruelle pour le dépistage de la tuberculose au début et à en exquisser la pathogénie; nous avons montré que l'hyperthemie prémenstruelle pouvait s'observer non seulement dans la tuberculose, mais encore chez des femmes ne présentant aucune lésion tuberculeuse, nous l'avons observée en particulier chez une femme atteinte de dilatation bronchique, chez des entéritiques, etc.

L'hyperthermie prémenstruelle peut s'observer enfin chez des femmes bien portantes et s'accompagner des phénomènes les plus variés, en particulier d'érythème polymorphe, de bronchite ou de crises asthmatiformes. La menstruation réveille en effet toutes les infections latentes et d'autre part, chez certaines femmes, au moment de la formation du corps jaune, il existe un véritable état toxique qui se traduit par la fièvre, la courbature, les érythèmes, l'herpès bien connu, des phénomènes broncbiques, etc.

On peut donc considérer que l'hyperthermie menstruelle n'est pas pathognomonique de la tuberculose, qu'elle est liée à un mauvais fonctionnement du corps jaune, que par suite elle peut se voir chez des femmes saines et manquer chez des tuberculeuses, que chez les tuberculeuses enfin, dont on connaît l'instabilité thermique, une viciation légère pourra se traduire par de l'hypertbermie accentuée alors qu'un trouble analogue n'entraînerait qu'une faible élévation thermique chez une personne saine.

L'instabilité tbermique en général et la prémenstruelle en particulier, ne s'observent pas d'une façon banale chez les tuberculeux, elles appartiennent à certaines formes de tuberculose et aussi à certaines phases de l'évolution de ces formes; ainsi au cours d'une poussée évolutive tuberculeuse cyclique, il existera une instabilité très marquée à la période d'état et méme pendant le début de la convalescence, alors que plus tard, à la fin de la poussée, l'instabilité disparaîtra. L'instabilité manque d'ordinaire enfin chez les anciens tuberculeux apyrétiques présentant des lésions souvent étendues à prédominance fibreuse;

ceux-ci, après une phase plus ou moins prolongée où ils présentent de l'hyperthermie et de l'instabilité thermique, ont fini par recouvré une sorte de stabilité en même temps qu'un certain embonpoint et un bon état général.

LE CONCEPT BACTÉRIOLOGIQUE DU TERRAIN TUBERCULEUX

La réinfection tuberculeuse pulmonaire expérimentale. Le concept bactériologique du terrain tuberculeux. (En collab. avec M. de Serbonnes.) *Bull. de l'Acad. de médecine.* Séance du 19 mai 1914.

Dans cette note, après avoir rappelé nos expériences de réinfection pulmonaire expérimentale, nous avons essayé d'exposer la notion du « concept bactériologique du terrain tuberculeux ». Le terrain tuberculeux doit être compris, bien moins comme un mystérieux état humoral constitutionnel que comme une résultante des modifications apportées dans la réceptivité de l'organisme vierge, par des infections tuberculeuses antérieures plus ou moins discrètes, plus ou moins répétées. La tuberculose rentre ainsi dans le cadre ordinaire des maladies infectieuses et l'immunité relative ou la réceptivité plus ou moins marquée de l'individu vis-à-vis du bacille de Koch est surtout d'ordre bactériologique.

Comme l'ont montré les recherches de Behring, de Metchnikoff et Burnet, de Calmette, etc., il semble que chez l'homme vierge de toute contamination tuberculeuse antérieure, l'infection par le bacille tuberculeux entraîne surtout l'apparition de broncho-pneumonie ou de pneumonie caséeuse à marche rapide absolument comme dans nos expériences citées plus haut, l'inoculation intratrachéale massive chez le cobaye neuf; chez l'homme des villes, héréditairement peut-être préparé à la résistance, en tous cas vacciné relativement par des infections bacillaires minimes depuis l'enfance, il se constitue un terrain relativement réfractaire, qui permet aux lésions de se circonscrire, de se limiter, d'évoluer plutôt vers la sclérose que vers la caséification ou tout au moins de ne faire que de la caséification discrète absolument comme dans nos expériences de réinfection qui montrent que dans le poumon du cobaye déjà préparé par une première imprégnation tuberculeuse, la réinfection massive, ne détermine pas des lésions de pneumonie caséeuse mais seulement de l'alvéolite chronique et de la sclérose interstitielle.

Cette augmentation de la résistance ne va d'ailleurs pas sans revers; il se constitue en effet un état d'hypersensibilité qui, propice aux réactions défensives, peut être dans certains cas une source de dangers, et entraîner des phénomènes hémorragiques aigus mortels; le plus souvent heureusement cet état d'hypersensibilité du sujet ne provoquera pas, lors des réinfections, des lésions aussi brutales mais des réactions à type inflammatoire, souvent d'allure pneumonique ou fluxionnaire, à tendance curable, ayant une évolution cyclique (poussées évolutives cycliques).

Nos expériences de réinfection tuberculeuse expérimentale nous expliquent enfin comment certains tuberculeux peuvent résister pendant tant d'années aux auto-réinfections parties de leurs lésions antérieures auxquelles ils sont sans cesse exposés. De ces auto-réinfections beaucoup avortent ou n'aboutissent qu'à constituer des lésions de sclérose presque sans histoire clinique, d'autres entraînent ces embolies bronchiques si bien décrites par Sabourin, dans lesquelles la réaction congestive ou inflammatoire est extrêmement importante, mais où les phénomènes nécrotiques sont relativement limités; quelques-unes enfin, quand il n'y a plus d'hypersensibilité, aboutissent comme sur un terrain vierge, à la formation de foyers importants de broncho-pneumonie caséeuse pseudo-lobaire terminale.

LA TUBERCULOSE LATENTE ET LE DÉBUT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE DE L'ADULTE

Tuberculose pulmonaire latente et tuberculose pulmonaire atténuée. Conférence faite à la Société de l'Internat le 28 novembre 1907.

La tuberculose ganglio-pulmonaire latente chez l'adulte. Leçon faite à la Charité et reproduite dans les numéros 17 et 18 du 27 avril et 4 mai 1912 du *Progrès médical.*

Le début de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte. Leçon faite à la Charité et publiée dans la *Clinique*, 18 juillet 1913.

Dans ces leçons, nous nous sommes efforcé de montrer qu'on ne peut comprendre l'histoire de la tuberculose pulmonaire de l'adulte et en faire le diagnostic exact que si on a sans cesse présente à l'esprit la notion de la fréquence de la tuberculose ganglio-pulmonaire latente et, d'autre part, que si l'on se souvient que, le plus souvent, la phase

évolutive de la tuberculose n'est que la 2e étape, selon l'expression de Grancher, d'une tuberculose remontant à l'enfance.

Les lésions tuberculeuses latentes ne doivent pas être confondues avec les cicatrices tuberculeuses mais les différencier les unes des autres et aussi d'une tuberculose évoluante au début est un des problèmes les plus délicats de la clinique médicale.

Après avoir montré la fréquence globale de la tuberculose latente et surtout sa fréquence relative et ses aspects aux différents âges nous en avons abordé l'étude clinique.

Si un certain nombre de ces tuberculoses latentes n'ont pas d'histoire clinique, d'autres au contraire jouent un rôle fondamental dans l'évolution de la tuberculose de l'enfant et de l'adulte ; chez l'enfant la plupart des symptômes qu'on rattache habituellement à la prétuberculose sont dus en réalité à ces tuberculoses latentes.

C'est le réveil ou le coup de fouet de ces tuberculoses latentes immobilisées qui est à l'origine non seulement comme on le sait depuis longtemps de la granulie et de la méningite tuberculeuse, mais encore de la plupart des formes aiguës et chroniques de la tuberculose pulmonaire. Si la contagion est à l'origine de la première pénétration du bacille dans l'organisme, beaucoup des épisodes de la tuberculose de l'adolescence et de l'adulte ne sont que des auto-réinoculations tuberculeuses.

Les respirations anormales sont bien plus des signes de ces tuberculoses latentes ou de cicatrices tuberculeuses que l'indice d'un début évolutif; comme nous l'avons montré, et même s'il s'agit d'un début évolutif, la diminutiou du murmure vésiculaire et l'obscurité à l'écran sont bien plus en rapport avec les vestiges de la tuberculose ancienne latente qu'avec la poussée actuelle.

Le peu de valeur chez l'adulte des méthodes de laboratoire pour diagnostiquer le plus ou moins d'activité d'une lésion tuberculeuse fait d'autre part que seule peut être utilisée l'étude clinique minutieuse, antécédents, facies et habitus extérieur, périodes plus ou moins prolongées de fièvre, asthénie générale, troubles digestifs permanents sans cause, etc.

La question du début de la tuberculose pulmonaire est en apparence une question d'une grande complexité, elle devient simple cependant si l'on admet que la phitisie de l'adulte n'est le plus souvent qu'un épisode au cours de la Tuberculose, maladie infectieuse chronique, contractée

généralement dans l'enfance et ayant déjà marqué son empreinte sur l'individu soit sous forme de variations de l'habitus extérieur, soit sous forme de modifications dans l'état pulmonaire.

Il faut donc distinguer le début évolutif (ou début apparent) du début réel qui a passé le plus souvent inaperçu; ce début évolutif pourra lui-même être insidieux, ou bien être au contraire brutal; les symptômes d'imprégnation bacillaire en sont en réalité le meilleur signe.

LES POUSSÉES ÉVOLUTIVES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE

La formule hémoleucocytaire au cours des poussées évolutives. (En collab. avec I. de Jong et H. de Serbonnes.) *Congrès pour l'avancement des sciences*, Lille, août 1909. *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1910.

Les anticorps tuberculeux. (En collab. avec H. de Serbonnes.) *Congrès pour l'avancement des sciences*, Lille, août 1909. *Société de Biologie*, 21 novembre 1909. — *Journal de physiologie et pathologie générales*, novembre 1909, n° 6.

La courbe de poids. (En collab. avec M. P. Weil.) *Société médicale des hôpitaux*, 16 décembre 1910.

Caractères généraux des poussées évolutives de la tuberculose pulmonaire chronique. (En collab. avec H. de Serbonnes.) *Bulletin Société médicale des hôpitaux*, 11 mars 1910. *Paris Médical*, 1er janvier 1911.

Les courbes thermiques des poussées évolutives de la tuberculose pulmonaire chronique. (En collab. avec H. de Serbonnes. (*Revue de la tuberculose*, avril 1911.

La notion d'intermittence, de poussées évolutives entrecoupées de trêves, domine toute l'histoire de la tuberculose pulmonaire comme celle de la plupart des maladies chroniques, tout au moins tant que la maladie n'est pas encore entrée dans la phase de phtisie.

La plupart des auteurs classiques, obnubilés par la division en périodes basée sur l'évolution des lésions anatomiques, se contentent cependant de rappeler brièvement l'exagération des signes physiques et l'accentuation des symptômes généraux et fonctionnels au moment des recrudescences de la maladie et n'ont jamais fait l'étude systématique des poussées évolutives de la tuberculose.

C'est l'étude de certaines formes de ces poussées que nous avons tentée

avec de Serbonnes; nous avions été frappés de la régularité de l'évolution thermique au cours de certaines évolutions tuberculeuses, de l'existence dans de nombreux cas d'une véritable courbe cyclique aussi régulière que dans une maladie infectieuse aiguë. Déjà Landouzy, lorsqu'il attachait à certaines évolutions tuberculeuses, l'épithète de typhobacillose avait montré leur ressemblance clinique avec la plus cyclique des maladies, la fièvre typhoïde; si la typhobacillose était considérée par lui comme une bacillémie, nos observations nous ont montré que dans le plus grand nombre des cas, à la fin de ces prétendues bacillémies, se démasque un foyer pulmonaire ou pleural qui avait passé jusque-là inaperçu.

Cette même courbe observée dans la typhobacillose, nous la retrouvons souvent au cours de la pleurotuberculose dite primitive, dans certaines splénopneumonies, dans beaucoup de corticopleurites tuberculeuses, dans des manifestations tuberculeuses à début pneumonique qui finissent cependant par guérir après une évolution de plusieurs mois, enfin dans des manifestations de bronchopneumonie tuberculeuses banales, accompagnées ou non d'hémoptysie.

Si maintenant on étudie de plus près ces diverses manifestations à caractère cyclique, on voit qu'à la manière d'une maladie aiguë, elles présentent non seulement une courbe thermique caractéristique, mais encore une courbe de poids, une courbe de la formule hémoleucocytaire. etc.

Il existe donc au cours de la tuberculose, à côté des manifestations aiguës classiques, la granulie, la pneumonie caséeuse, qui ne sont en réalité que des poussées évolutives trop graves pour que l'organisme puisse lutter efficacement contre elles, des manifestations de gravité variable, à allure aiguë ou subaiguë, au cours desquelles nous assistons, comme dans toute maladie infectieuse, à une véritable réaction de l'organisme, avec un essai plus ou moins marqué d'immunisation.

C'est à ces manifestations que nous avons donné le nom de poussées évolutives de la tuberculose: ce terme a besoin d'être précisé ou corrigé; toutes les poussées évolutives de la tuberculose ne revêtent pas en effet un caractère cyclique; il peut y avoir des poussées apyrétiques; dans d'autres cas, s'il y a une ébauche de cycle, celui-ci est en partie détruit, peut-être par des poussées subintrantes nouvelles, et on ne peut, sans forcer la note, parler de véritables poussées évolutives cycliques.

Si l'on examine, d'autre part, dans quelles formes de la tuberculose on observe surtout ce genre de poussées, on voit qu'il s'agit le plus souvent de pleurésie franche, de congestion pleuropulmonaire, de manifestation d'allure pneumonique; c'est du moins dans ces cas qu'on observe les courbes les plus typiques; or, en général, ces manifestations surviennent dans des conditions un peu spéciales, soit chez des individus en apparence bien portants, soit chez des individus ayant présenté déjà antérieurement une poussée tuberculeuse suivie de guérison ou tout au moins d'amélioration notable.

Il semble donc que les poussées évolutives cycliques se voient le plus souvent chez d'anciens tuberculeux relativement résistants; chez ceux-ci, à l'occasion d'un réveil d'un vieux foyer bacillaire, il s'est fait, soit par voie sanguine, une poussée de granulie discrète, soit par voie canaliculaire, une embolie bronchique selon l'heureuse dénomination de Sabourin.

Si la poussée granulique est trop importante, ou l'embolie bronchique trop massive, ou si le terrain du tuberculeux est à ce moment en pleine réceptivité comme chez un individu vierge, on voit se produire la granulie ou la pneumonie caséeuse mortelle; si, au contraire, la poussée est discrète, et si surtout, l'état de résistance du terrain organique ne permet pas la pullulation passive des bacilles, mais bien au contraire la réaction défensive, l'appel de fibrine dans la plèvre, l'alvéolite catarrhale ou congestive dans le poumon, il se constitue une lésion souvent à grands fracas, mais susceptible de régression, régression lente d'ailleurs, difficile, comme dans tous les cas de maladie chronique.

Les poussées évolutives cycliques que nous avons eues en vue ne nous montrent donc pas le mode de résistance de l'organisme à toute invasion tuberculeuse, mais un mode particulier de cette invasion, le mode de réaction, quelquefois même de réaction démesurée qui s'observe lorsqu'il y a hypersensibilité de l'organisme.

A côté de ces poussées évolutives cycliques auxquelles s'attacherait volontiers le terme d'inflammatoires, que les anciens cliniciens eussent appelées franches, et dont ils auraient méconnu la nature tuberculeuse, il y a place pour d'autres types de poussées évolutives, évoluant plus à bas bruit, et où l'organisme ne limitant pas le nouveau territoire envahi, il y a plutôt une marche envahissante et des poussées subintrantes.

Il ne faut pas confondre avec les poussées évolutives, les petits inci-

dents aigus qui surviennent chez les tuberculeux à l'occasion d'une fatigue, d'un écart de régime : ces incidents sont en général éphémères, mais ils peuvent être l'occasion du déclanchement d'une véritable poussée.

Le début des poussées évolutives, quelle que soit la forme de celles-ci, est très caractéristique; il est caractérisé, au point de vue thermique, par des oscillations ascendantes de la courbe qui la font ressembler à celle d'un début de fièvre typhoïde ; dans certains cas, on croit à un début brusque, pleurésie, pneumonie caséeuse, méningite tuberculeuse, congestion pleuropulmonaire, mais la brusquerie n'est qu'apparente ; si on interroge soigneusement le malade, on voit que dans les jours et les semaines qui précédaient, il présentait déjà un certain nombre de signes d'imprégnation tuberculeuse, anorexie, amaigrissement, perte des forces, fièvre vespérale, sueurs nocturnes ; l'évolution se fait souvent en deux temps : 1° une phase prémonitoire qui correspond sans doute au réveil de l'activité de la tuberculose latente ancienne ; 2° une phase aiguë, phase d'autoréinfection tenant à l'envahissement brusque d'un nouveau territoire pulmonaire à la suite d'une embolie bacillaire se faisant soit par voie vasculaire, soit par voie trachéale ; nous avons noté souvent ces deux phases, soit dans les pleurésies tuberculeuses, soit dans les formes pneumoniques, soit encore dans certaines hémoptysies, toutes ces manifestations brutales étant précédées d'une phase prémonitoire plus ou moins insidieuse.

Courbe thermique. — Elle présente trois caractères primordiaux : elle est cyclique, elle a une allure oscillante, elle présente une défervescence chronique.

Dans les formes typiques, comme nous l'avons dit plus haut, la température a dans son ensemble une ressemblance avec une courbe de fièvre typhoïde ; au début, la température monte lentement jusqu'à un maximum autour duquel elle se maintient pendant un temps fort long, mais symptôme capital qui n'avait jamais été relevé, elle baisse avec une grande lenteur, présentant un aspect fort particulier en escalier avec des paliers très accentués ; au lieu du lysis régulier de la fièvre typhoïde, on a ainsi une série de paliers de plusieurs jours, quelquefois de plus d'une semaine successivement autour de 39°, puis de 38°5, puis de 38°, puis de 37°5.

Le deuxième caractère des courbes thermiques des poussées évolutives est l'allure oscillante, rémittente ; dans certains cas, la température

prend une allure franchement intermittente, cette modalité qu'il ne faut pas confondre avec la fièvre hectique, comme l'avait déjà vu Weill de Lyon, ne comporte pas nécessairement un mauvais pronostic.

Le troisième caractère est la chronicité de la défervescence, le retour à la normale ne se fait qu'imparfaitement, la température se maintenant longtemps entre 37° et 37°5 et l'hypothermie ne se produisant pas franche comme dans les maladies infectieuses aiguës ; à cette période, on note une instabilité thermique extrêmement accentuée.

Pression artérielle. — La courbe de la pression est parallèle à la courbe thermique, au début il y a chute de la pression qui tombe à 10, quelquefois à 9 et 8, reste basse pendant toute la période d'acmé, et ne se relève qu'avec une extrême lenteur pendant la convalescence.

Courbe de poids. — La courbe de poids que j'ai étudiée tout particulièrement avec Mathieu-Pierre Weill est un des signes les plus constants : le début de la poussée est marqué par un amaigrissement notable qui persiste malgré le repos et l'alimentation ; il est plus ou moins prolongé, puis à un moment donné, alors que la température n'a pas encore subi de diminution appréciable, on voit la courbe de poids se relever légèrement et progressivement.

Courbe de la formule hémoleucocytaire. — Au début de la poussée, il y a toujours un stade de leucocytose qui se maintient entre 8 000 et 10 000, et atteint rarement 15 000 ; il y a polynucléose modérée, de 60 à 75 p. 100, ne dépassant que rarement 80 p. 100 ; les éosinophiles, bien que diminués de nombre, ne disparaissent pas complètement dans la majorité des cas, contrairement à ce qui se voit dans les maladies infectieuses aiguës.

A ce premier stade de polynucléose, modérée et transitoire, succède un deuxième stade de mononucléose qui s'établit progressivement ; on trouve parfois 40 à 45 p. 100 de mononucléaires ; le chiffre des éosinophiles peut déjà se relever, au moment où la température revient à la normale, il se produit une poussée d'éosinophilie très accentuée, 3 à 6 p. 100, quelquefois 10 à 12 p. 100 ; cette éosinophilie se maintient longtemps à la fin des poussées.

Courbe des anticorps. — Nous avons cherché, si en pratiquant en série la réaction de fixation, la précipito-réaction, la séro-agglutination et la cutiréaction, on pouvait établir une courbe permettant de se rendre compte des modifications humorales entraînées par la poussée tubercu-

leuse, les renseignements sont beaucoup moins précis que ceux donnés par l'investigation clinique ou la courbe hémoleucocytaire.

La réaction de fixation pratiquée dans 150 cas nous a donné des résultats inconstants; il nous a semblé par contre que les précipitines et les agglutinines étaient plus abondantes au décours des poussées que pendant la période d'état de la poussée. Il en est de même de la cutiréaction dont les réactions nous ont semblé d'autant plus intenses que le malade était en fin de poussée et en voie d'amélioration.

Au cours de ces poussées, tantôt on assiste à une recrudescence des lésions au niveau du foyer ancien, tantôt on assiste au développement d'un nouveau foyer à une certaine distance de l'ancien; on observe en même temps des modifications importantes de l'expectoration, tantôt une simple augmentation de quantité, tantôt une apparition de crachats visqueux, ambrés, translucides, dans lesquels l'examen histochimique révèle la présence de mucus hyalin, de gouttelettes d'exsudat séro-albumineux, de cellules endothéliales desquamées, enfin une augmentation ou une apparition, souvent éphémère d'ailleurs, des bacilles de Koch.

L'examen des crachats révèle dans ces cas toute l'importance des lésions d'alvéolite; la constatation fréquente au niveau du poumon de matité plus ou moins compacte, de bronchophonie, de souffle bronchique ou même tubaire, de râles crépitants ou sous-crépitants montre, d'autre part, le caractère fluxionnaire du processus, allant de la congestion à l'hépatisation pulmonaire.

Les expériences de réinfection intratrachéale que nous avons rapportées plus haut nous montrent que ce mode de réaction ne se voit pas dans les organismes vierges de toute imprégnation tuberculeuse, et que même dans les organismes en puissance de tuberculose, elles ne se voient qu'à un certain moment de l'évolution de celle-ci. Ce sont en réalité, des manifestations allergiques.

LES FOYERS PNEUMONIQUES-TUBERCULEUX CURABLES

Foyers pneumoniques-tuberculeux curables. Étude clinique et pathogénique. (En collab. avec P. Braun.) *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*. Séance du 25 octobre 1912.

Recherches expérimentales sur la pathogénie des foyers tuberculeux secondaires du poumon. (En collab. avec P. Braun.) *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, mai 1911.

A côté de la pneumonie caséeuse lobaire mortelle, de la splenopneumonie de Grancher, de l'ancien type clinique de la congestion pulmonaire, il existe une modalité différente de processus tuberculeux, syndrome complexe d'hépatisation et de splénopneumonie, auquel nous avons donné le nom de foyer pneumonique tuberculeux curable pour le bien distinguer de la pneumonie caséeuse lobaire mortelle.

Le foyer paraît tantôt primitif, tantôt secondaire chez un tuberculeux avéré; il est généralement unilatéral et unique, son apparition est brusque en apparence, en réalité précédée d'une phase prémonitoire pendant laquelle on constate les symptômes habituels de l'imprégnation tuberculeuse.

La symptomatologie est au début celle de la pneumonie aiguë, la température s'élève à 39° à 40° et on note le plus souvent un point de côté accompagné de dyspnée, de toux, d'expectoration à type pneumonique.

L'examen histologique du crachat montre au premier stade les mêmes éléments que dans les cas de pneumonie franche, l'examen bactériologique décèle dès le début la présence du bacille de Koch; la réaction d'alvéolite n'est que transitoire d'ailleurs et on assiste bientôt à la nécrose des éléments cellulaires comme dans la plupart des formes de tuberculose.

La formule sanguine est celle de toute poussée évolutive inflammatoire, au début leucocytose et polynucléose; plus tard, retour progressif au taux normal des polynucléaires, et un certain degré de mononucléose et d'éosinophilie si l'évolution est favorable.

L'évolution de ces foyers est très variable; le plus souvent après une période plus ou moins prolongée, pendant laquelle la température oscille autour de 39°, la fièvre diminue, mais sans défervescence brusque, quelquefois avec une lenteur extrême.

Dans les cas les plus favorables, l'amélioration est telle qu'après une période de plusieurs mois, le malade peut reprendre son travail, mais dans d'autres cas la rémission est moins complète, le malade ébauche seulement la convalescence, celle-ci est interrompue par la production de nouveaux foyers ou par l'évolution vers une tuberculose chronique progressive.

L'étude de ces foyers, mélange d'hépatisation et de splénopneumonie, présente un grand intérêt pronostique. On croit souvent au début à une

pneumonie franche ou à une congestion pleuropulmonaire, mais l'examen des crachats révèle la présence du bacille; on fait alors le diagnostic de pneumonie caséeuse et on porte un pronostic fatal alors que l'affection est cependant susceptible d'aboutir à une amélioration notable et à une guérison relative.

Les congestions pleuro-pulmonaires infectieuses.
En collab. avec S.-I. de Jong.) *Annales de médecine*, n° 1, janvier 1914.

Corticalite pulmonaire caséeuse tuberculeuse. (En collab. avec Gastinel.)
Progrès médical, n° 42, IV, 9 octobre 1912.

A côté de la pleurésie fibrineuse et de la pneumonie, il y a place en nosographie pour une série de manifestations dont le caractère essentiel est d'être cortico-pleural, c'est-à-dire de toucher à la fois la plèvre et la surface du poumon; les cortico-pleurites, classiquement autrefois désignées sous le terme de congestion pleuro-pulmonaire, ont été bien étudiées dans ces dernières années par Grancher, par Sabourin, par Mosny et Malloisel. Nous-même, en collaboration avec Braun, avons beaucoup insisté sur ces formes cliniques de pneumonie tuberculeuse, où en réalité au syndrome de pneumonie tuberculeuse s'associe un syndrome de splénopneumonie; dans une observation suivie d'autopsie publiée avec Gastinel, nous avons montré la réalité de la systématisation de la tuberculose dans la région sous-pleurale puisque dans le cas qui nous occupe, la plèvre était pour ainsi dire doublée du sommet à la base d'une véritable coque caséeuse souspleurale de plusieurs centimètres.

Dans une revue critique des Annales de médecine, nous avons, avec de Jong, essayé de retracer le tableau des cortico-pleurites et de montrer que le syndrome cortico-pleural le plus aigu à son début peut être d'origine tuberculeuse comme le montre l'évolution ultérieure et que, par contre, le syndrome le plus chronique, que les formes traînantes prolongées peuvent cependant relever d'une infection pneumococcique.

La topographie des lésions justifie le terme de cortico-pleurite que nous préférons à l'ancien terme de congestion pleuro-pulmonaire ou à celui plus récent de splénopneumonie employé par Grancher pour caractériser une forme clinique spéciale et appliqué par Mosny et Malloisel à toutes les localisations aiguës à la fois pleurales et pulmonaires. Cette systématisation des lésions à la corticalité du poumon ctà la plèvre, est sans doute due à l'existenee sous la plèvre d'une nappe de tissu conjonctif,

particulièrement importante, contenant des vaisseaux sanguins venus des artères bronchiques et un riche réseau lymphatique communiquant peut-être avec les vaisseaux profonds sur toute l'étendue de la périphérie du poumon. Quelle que soit l'étiologie de ces cortico-pleurites, elles peuvent donner lieu à trois types cliniques : le syndrome cortico-pleural superficiel, le syndrome splénopneumonique type Grancher, le syndrome cortico-pleural profond.

L'analogie relative d'évolution qui existe entre les formes pneumococciques et les formes tuberculeuses explique pourquoi l'on a méconnu si longtemps la nature tuberculeuse de certaines cortico-pleurites, qui ressemblent si peu aux accidents tuberculeux habituels; dans ces cortico-pleurites, même dans les formes à localisation pulmonaire prédominante, l'évolution tuberculeuse, au sens anatomique du mot, passe en effet au second plan et est masquée par l'intensité et l'étendue des lésions fluxionnaires.

Les cavernes tuberculeuses de ta base du poumon. Leçon faite à la Charité, publiée dans le *Paris médical*, 1[er] février 1915.

Contribution à l'étude de la tachycardie symptomatique de la tuberculose. Tachycardie avec asystolie : essai de pathogénie. *Revue de médecine*, 10 janvier 1894.

De la tachycardie symptomatique dans le cours de la tuberculose. *Bulletin de la Société de Biologie*, 11 mars 1893.

Le cœur chez les tuberculeux. Revue générale. *Médecine moderne*, 1893.

La compression du pneumogastrique par les ganglions tuberculeux qui est une des causes de la tachycardie chez les tuberculeux peut déterminer une véritable asystolie. Nous en rapportons un exemple observé dans le service de notre maître, M. Faisans, qui a bien montré la fréquence et la gravité de la tachycardie dans la tuberculose.

La compression du pneumogastrique n'est d'ailleurs qu'une des causes de la tachycardie des tuberculeux, il faut faire entrer surtout en ligne de compté, outre l'étendue des lésions pulmonaires, l'action vasodilatatrice des toxines tuberculeuses, etc., etc.

La tuberculose intestinale à forme hypertrophique. (En collab. avec A. Lapointe.) *Presse médicale*, 18 mai 1898.

Dans un cas de tuberculose intestinale que nous avons étudié exis-

taient rassemblées toutes les variétés de lésions tuberculeuses que l'on peut observer sur les voies digestives inférieures; à côté des lésions d'entérite tuberculeuse banale disséminées sur toute la surface de l'intestin grêle, existaient des lésions du gros intestin d'aspect tout différent (typhlite tuberculeuse à type néoplasique), enfin des segments d'hypertrophie considérable déterminant des séries de rétrécissement, en particulier un rétrécissement au niveau du rectum. L'hypertrophie était due surtout à une sclérose abondante et à une énorme surcharge adipeuse, doublant la zone d'infiltration tuberculeuse.

Dans un autre cas de tuberculose du rectum où la masse tuberculeuse hypertrophiante simulait cliniquement un cancer du rectum, prédominait encore la formation adiposcléreuse.

Cette évolution est à rapprocher de l'évolution adiposcléreuse qu'on observe fréquemment dans la tuberculose des voies urinaires.

Du doigt hippocratique dans ses rapports avec les formes de la tuberculose pulmonaire. (En collab. avec S.-I. de Jong.) Considérations cliniques et pathogéniques. *Société médicale des hôpitaux*, 24 juin 1904.

Doigts hippocratiques et ostéo-arthropathie-hypertrophiante pneumique. (En collab. avec S.-I. de Jong.) *Archives générales de Médecine*, p. 310, déc. 1904.

Le doigt hippocratique, contrairement à l'opinion classique, ne s'observe au cours de la tuberculose que dans des conditions spéciales : Il manque dans les formes aiguës et se voit presque exclusivement dans les formes à évolution lente, chez des malades présentant des lésions très étendues d'emphysème et de tuberculose fibreuse, de la pleurésie chronique ou de la laryngite tuberculeuse, enfin dans certains cas de lésions banales de tuberculose étendues. Le doigt hippocratique ne s'observe donc que dans les formes dyspnéisantes de la tuberculose.

Deux théories ont été émises pour expliquer la déformation des doigts, la théorie toxi-infectieuse, la théorie mécanique, cette dernière seule peut s'appliquer à tous les faits, cyanose, pleurésie chronique, dilatation des bronches, tuberculose, le lien commun étant la gêne mécanique de la circulation dans le territoire de l'artère pulmonaire.

Depuis le mémoire du Professeur Pierre Marie, dans lequel cet auteur décrivait l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, beaucoup de cliniciens, désireux d'apporter de nouvelles observations de ce

syndrome ont classé sous cette rubrique toutes les déformations des extrémités digitales survenant chez des malades atteints d'affections broncho-pleuro-pulmonaires, en particulier les cas un peu accentués de doigts hippocratiques. Ils ont fait du doigt hippocratique le premier degré de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique.

Noua avons fait une revision de toutes les observations publiées et montré les différences cliniques et anatomo-pathologiques qui séparent le doigt hippocratique de l'ostéo-arthropathie.

La déformation qui constitue le doigt hippocratique, contrairement à celle de l'ostéo-arthropathie, ne s'accompagne jamais de douleurs, jamais n'entraîne d'impotence fonctionnelle; elle est toujours limitée à la phalangette, quelle que soit la durée de la maladie causale : dans les cas où des lésions articulaires ont été signalées en même temps que la déformation digitale, il s'agissait d'arthrites banales concomittantes; le doigt hippocratique enfin, contrairement au doigt de l'ostéo-arthropathie, ne présente pas de lésions osseuses, mais seulement de l'hypertrophie des parties molles.

Pseudo-rhumatisme tuberculeux. *Société médicale des hôpitaux*, 24 octobre 1901 et 12 juin 1903
et *in* thèse de Gaillard : *Polyarthrite aiguë tuberculeuse*. Paris, 1902.

Nous avons contribué à établir la réalité du type clinique du pseudo-rhumatisme tuberculeux, en rapportant en 1901 une observation démonstrative de pseudo-rhumatisme comme manifestation initiale d'une tuberculose généralisée des séreuses. Une jeune femme est atteinte, après une longue période de fatigue générale, d'hydarthrose du genou, puis d'une série ininterrompue de manifestations sur le système séreux, polyarthrite ressemblant plutôt au rhumatisme blennorragique qu'au rhumatisme articulaire aigu, endocardite mitrale, puis double pleurésie sérofibrineuse, à lymphocytes; péritonite à forme ascitique, enfin méningite terminale,

Nous avons pu, d'autre part, rapporter d'autres observations de polyarthrite suivies à bref délai de tuberculose péritonéale, ou seulement de pleurésie sérofibrineuse.

Par contre, nous nous sommes élevés contre la tendance qu'ont certains médecins, à la suite de Poncet et de ses élèves, à porter trop facilement le diagnostic de rhumatisme tuberculeux, en concluant de la

coexistence d'une tuberculose pulmonaire et de poussées articulaires, à leur corrélation.

Les méthodes dites de laboratoire, sauf l'inoculation au cobaye du liquide recueilli par ponction articulaire, sont en général ici d'un faible secours : la constatation d'une réaction positive à la tuberculine indique seulement qu'il existe dans l'organisme un foyer de tuberculose et non que la lésion articulaire est tuberculeuse ; il en est de même des indications fournies par le séro-diagnostic ; dans un cas où celui-ci avait été positif, le traitement mercuriel guérit pourtant l'arthropathie qu'on avait soupçonnée être tuberculeuse.

Bronchites albuminuriques et catarrhes pituiteux. (En collab. avec S.-I. de Jong.) Comparaison des éliminations urinaires et bronchiques. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 15 octobre 1909.

Dans les traités classiques, existe une grande confusion entre le catarrhe pituiteux, les bronchorrhées, les bronchites albuminuriques et certaines variétés d'œdème pulmonaire.

L'erreur fondamentale provient de ce qu'on abuse du terme d'expectoration albumineuse pour toute expectoration abondante spumeuse, qui ressemble à du blanc d'œuf délayé et battu dans de l'eau. L'examen méthodique, à la fois histo-chimique et chimique nous a montré qu'en réalité les expectorations de ce genre répondent à trois types nettement définis.

1° L'expectoration séro-albumineuse vraie, telle qu'on la voit dans l'œdème pulmonaire : l'examen chimique montre une énorme quantité d'albumine jusqu'à 35 grammes par litre de crachats ; l'examen histochimique montre l'absence complète de mucus, une quantité considérable de grosses gouttelettes d'exsudat séro-albumineux, quelques cellules bronchiques encore intactes et quelques cellules endothéliales, entraînées mécaniquement par l'exsudat liquide.

2° L'expectoration hydro-muqueuse, à laquelle devrait être réservée l'expression de catarrhe pituiteux : l'examen chimique révèle la présence de doses infimes de mucus, 50 centigrammes p. 1 000, et l'absence absolue d'albumine ; l'examen histologique révèle une très petite quantité de mucus, des cellules bronchiques en voie de dégénérescence, une absence de gouttelettes d'exsudat séro-albumineux ; ce type se voit chez des emphysémateux avec bronchite chronique, dont certains peuvent expec-

torer jusqu'à 450 cm³ de liquide par jour. Dans certains cas d'expectoration mixte à prédominance hydromuqueuse, l'examen histo-chimique ferait croire ici qu'il s'agit d'expectoration hydromuqueuse pure du 2e groupe, car l'albumine y est en trop petite quantité et trop diluée pour être décelable histologiquement; l'examen chimique révèle cependant la présence de 0,75 centigrammes à 1 gramme et même de 1 à 3 grammes d'albumine.

Le 3e groupe, dans lequel on voit associé un peu d'œdème pulmonaire à de l'hypersécrétion bronchique, correspond à des cas complexes de malades atteint d'emphysème avec bronchite chronique, et présentant des accidents d'œdème pulmonaire.

L'étude de ce 3e groupe de faits a un gros intérêt pour la classification des bronchites albuminuriques; dans un cas de ce genre, nous avons été frappés du parallélisme qui existait entre la sécrétion urinaire et la sécrétion bronchique qui augmentaient ou diminuaient parallèlement; le régime déchloruré de Widal restreint en même temps la quantité des urines et celle des crachats; l'ingestion de chlorure provoque une augmentation du chiffre des chlorures et une augmentation de la quantité des crachats émis. Chez cemalade, la théobromine était très mal supportée et provoquait l'œdème du poumon, la digitale au contraire donnait de bons résultats.

ÉTUDES SUR LES INFECTIONS TYPHOIDIQUES

Infection à bacille d'Eberch sans fièvre typhoïde, décelée par le sérodiagnostic, cholécystite. (En collab. avec André Philibert.) *Société médicale des hôpitaux*, 29 novembre 1901.

Formes extra-intestinales de l'infection eberthienne (formes septicémiques, formes localisées). (En collab. avec André Philibert.) *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, no 1, janvier 1904.

Ayant eu l'occasion d'observer une cholécystite aiguë avec courbe thermique de fièvre typhoïde classique et sérodiagnostic positif à 1 p. 600 vis-à-vis du bacille d'Eberth, sans un aucun autre signe de fièvre typhoïde, nous avons cherché à grouper les observations du même ordre et à faire une place en nosographie à côté de la fièvre typhoïde, aux formes extra-intestinales de l'infection éberthienne, soit aux formes septicémiques

eberthienne sans localisation apparente, soit au contraire aux formes localisées, de cholécystite, de méningite, de pleurésie, dues au bacille d'Eberth sans syndrome typhoïdique concomitant.

Dans le premier groupe de 16 observations rentrent des cas anciens de splénotyphus, d'infection à type puerpéral, de septicémie pure; dans tous ces cas où un état typhoïde grave domine, où la splénomégalie est le plus souvent considérable, les symptômes intestinaux manquent le plus souvent pendant la vie ainsi qu'à l'autopsie les ulcérations caractéristiques de la fièvre typhoïde.

Dans le second groupe on rencontre soit des méningites à type cérébral ou cérébro-spinal, des broncho-pneumonies, des cholécystites, des pleurésies, etc.

Les recherches expérimentales de Lemierre et d'Abrami ont montré depuis le bien-fondé de cette revision nosographique ; la lésion intestinale dans la fièvre typhoïde, si importante qu'elle soit, n'est cependant pas la première en date, la maladie est tout d'abord une septicémie, qui le plus souvent se localisera sur le système lymphoïde de l'intestin grêle, mais pourra dans d'autres cas rester jusqu'au bout selon le type septicémique ou se localiser sur d'autres organes que l'intestin, méninge, plèvre, poumon, etc.

Depuis quelques années de très nombreuses observations ont été publiées de localisations extra-intestinales du bacille d'Eberth ou des bacilles paratyphiques, en particulier des localisations sur les méninges ; une observation récente inédite, faite en collaboration avec le Dr Hébert, nous a montré ce type morbide dans toute sa netteté : Un soldat présente des symptômes qui font croire à une méningite cérébro-spinale; on fait une ponction lombaire, et l'on retire un liquide purulent dans lequel nous isolons à l'état de pureté un bacille d'Eberth typique; le malade meurt et nous trouvons à l'autopsie une méningite cérébro-spinale consécutive à une fracture du crâne, n'ayant porté que sur la table interne de l'occipital ; il n'existait aucune ulcération intestinale actuelle, aucune trace de lésion ancienne au niveau des plaques de Peyer; le bacille d'Eberth ne se trouvait qu'au niveau des méninges, et en très grande quantité dans la bile; la vésicule n'étant par elle-même le siège d'aucune lésion macroscopique.

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque par la culture dans les sérums. (En collab. avec M. Griffon.) *Société médicale des hôpitaux*, 9 décembre 1898.

Les porteurs de méningocoques. *Revue critique. Annales de médecine*, tome II, n° 3, avril 1915.

Deux cas de méningite cérébro-spinale à forme pseudo-paludéenne. (En collab. avec G. Thibault.) *Société médicale des hôpitaux*, 12 octobre 1917.

Dans la première de ces communications, nous avons montré que certains cas de méningite cérébro-spinale sporadique relèvent d'un microbe très voisin de l'entérocoque, le streptococcus meningitidis décrit par Bonome ; comme le prouve la culture du microbe sur sérum de lapin, ce microbe est très différent du pneumocoque et ne saurait être confondu avec lui.

Le nombre considérable de cas de méningite cérébro-spinale que nous avons pu étudier au point de vue épidémiologique depuis 1914, nous a permis d'exposer dans une revue critique parue dans les *Annales de médecine*, le rôle des porteurs de méningocoques.

Nous avons vérifié les assertions de Netter et Debré, de Dopter, concernant la présence fréquente du méningocoque dans le rhino-pharynx des individus qui ont vécu dans l'entourage des malades atteints de méningite cérébro-spinale ; comme ces bactériologistes, nous avons observé : l'augmentation du nombre des porteurs lorsqu'on se trouve en véritable milieu épidémique, la plus grande fréquence au printemps et au début de l'été, l'immunité presque complète des porteurs de méningocoques, etc.

Comme Dopter, nous estimons qu'il n'existe pas à vrai dire d'épidémies de méningite cérébro-spinale, mais bien des épidémies de rhino-pharyngite méningococcique se compliquant parfois de méningite ; nous pensons même que ce n'est pas le malade atteint de méningite cérébro-spinale qui est la source de la contagion, comme on l'admet d'habitude, mais que celui-ci n'est en réalité qu'un témoin de l'épidémie de rhinite méningococcique au même titre que les autres porteurs de méningo-

coques, mais un témoin qui seul attire l'attention, par suite même de la gravité de l'atteinte morbide dont il est victime.

Dans deux cas de méningite cérébro-spinale, observés en collaboration avec M. G. Thibault, il s'agissait d'une forme anormale dans laquelle il n'y eut des phénomènes méningés que tardivement, mais pendant longtemps seulement, des accès de fièvre intermittente pouvant en imposer pour du paludisme.

ÉTUDES SUR LA DYSENTERIE

Sur une épidémie de dysenterie bacillaire à bacille de Shiga. (En collab. avec MM. Florand et Paraf.) *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 25 janvier 1918.

Étude bactériologique d'une épidémie de dysenterie bacillaire. (En collab. avec MM. Ranque, Sénez, Paraf et Coville.) *Bulletin de l'Académie de médecine*, 26 mars 1918.

Les conditions d'observation réalisées par la vie militaire nous ont permis de dépister nettement l'origine de plusieurs petits foyers de dysenterie observés dans le camp retranché de Paris. Comme nous l'avons vu avec MM. Florand, Ranque, Sénez, Paraf et Coville, les cas graves dans ces petits foyers ressortissaient tous au bacille de Shiga, les cas bénins tantôt au bacille de Shiga, tantôt et plus souvent à des bacilles du type dysentérique, mais ne pouvant être classés dans une des catégories de bacilles déjà signalés.

DIVERS

Anévrysme de l'aorte. *Bulletin de la Société anatomique*, 20 mars 1891.

Cancer primitif du médiastin. *Bulletin de la Société anatomique*, 24 avril 1891.

Cancer de l'épiploon. *Bulletin de la Société anatomique*, 20 novembre 1891 et thèse Lavocat.

Rétrécissement cancéreux du pylore. Atrophie généralisée des viscères. Aspect infantile du cœur. *Bulletin de la Société anatomique*, 23 décembre 1892.

Rétrécissement du canal cholédoque. Atrophie de la vésicule biliaire. Insuffisance hépatique. *Bulletin de la Société anatomique*, 17 février 1893.

Cirrhose du foie. Infarctus de la rate. *Bulletin de la Société anatomique*, 30 juin 1893.

Kystes multiples du foie, d'origine biliaire. (En collab. avec M. Touchard.) *Bulletin de la Société anatomique*, 27 octobre 1893.

Abcès froid de la paroi thoracique. (En collab. avec M. Souligoux.) *Bulletin de la Société anatomique*, 10 novembre 1893, et *in* thèse Souligoux, Paris, 1894.

Ictère chronique par rétention biliaire. Obstruction du canal hépatique au niveau du hile par un épithélioma à cellules cylindriques. *Bulletin de la Société anatomique*, 17 novembre 1893.

Cirrhose hypertrophique alcoolique du foie; épithélioma alvéolaire à cellules polymorphes. *Bulletin de la Société anatomique*, 17 novembre 1893.

Ulcérations du cæcum. Abcès du foie. *Bulletin de la Société anatomique*, 5 janvier 1894.

Examen de deux moelles d'érysipélateux. (En collab. avec M. F. Widal.) *Société médicale des hôpitaux*, 25 janvier 1895.

Le microbe de l'influenza. Le pneumo-bacille de Friedlænder. Les infections agoniques et cadavériques. Revues générales. *Médecine moderne*, janvier, mars 1895.

Méningite suppurée localisée due au micrococcus tetragenes. (En collab. avec M. Lepage.) *Société médicale des hôpitaux*, 21 janvier 1898.

Action comparée des poisons tuberculeux (toxicité, action sur la température). (En collab. avec M. A. Gouget.) *Bulletin de la Société de biologie*, 10 juin 1899.

Réaction de Wassermann dans un liquide pleural de nature tuberculeuse au cours d'une syphilis secondaire. (En collab. avec P. Gastinel.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 11 juillet 1912.

Tuberculose méningée guérie depuis deux ans. (En collab. avec M. P. Weil.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, nº 1, janvier 1912.

Un cas de méningite tuberculeuse guérie. (En collab. avec Gastinel.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 12 juin 1913.

Schéma simplifié pour la notation graphique des signes d'auscultation pulmonaire. *Paris Médical*, novembre 1913.

Endocardite tuberculeuse et hémorragie cérébro-méningée. (En collab. avec R. Moreau.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques*, 17 mars 1914.

Recherches sur la valeur comparée de la réaction de fixation pratiquée au moyen de l'antigène Calmette-Massol et de l'antigène Besredka. (En collab. avec Cohendy et Moreau.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 11 juin 1914.

TRAITÉS DIDACTIQUES

Traité d'hématologie. (En collab. avec M. Labbé.) Steinheil, édit. Paris, 1904.

Précis de bactériologie. (3e édition, sous presse.) Masson, édit.

Traité de l'examen des crachats. (En collab. avec S.-I. de Jong.) Masson, édit. Paris, 1913.

CONTRIBUTION AUX TRAITÉS DE MÉDECINE

Notions élémentaires sur les bactéries. *Manuel d'Histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, 3e édition. Alcan, édit.

Les bactéries. *Nouveau traité de Pathologie générale* de Bouchard et Roger, t. II. Masson, édit. Paris, 1914.

Articles : **Charbon et Infections à streptocoques.** *Manuel de Médecine* de MM. Debove et Achard, t. IX. Rueff, édit. Paris, 1897.

Diagnostic des maladies infectieuses. (En collab. avec F. Widal.) *Traité de Pathologie générale*, t. VI. Masson, édit.

Articles : **Hémoptysie et expectoration.** (En collab. avec S.-I. de Jong) et **Tuberculinothérapie.** (En collab. avec Philibert.) In *Traité de Thérapeutique pratique*, de Robin, t. I. Vigot, édit. Paris, 1912.

Article : **Maladies de la rate.** (En collab. avec M. Bruhl.) In *Manuel de médecine* de MM. Debove et Achard, t. V. Rueff, édit. Paris, 1895.

Article : **Maladies des veines.** (En collab. avec M. Widal.) In *Traité de médecine et de thérapeutique* de Gilbert et Thoinot, t. XXV. Baillière, édit. Paris, 1911.

Article : **Maladies du système lymphatique.** (En collab. avec M. Labbé, t. XXV. In *Traité de médecine et de thérapeutique* de Gilbert et Thoinot. Baillière, édit. Paris, 1911.

Article : **Grippe.** (En collab. avec S.-I. de Jong.) In *Traité d'hygiène* de Chantemesse et Mosny, 1911, fascic. 18.

Thèses faites dans le service ou au laboratoire sous ma direction.

Thèse de Griffon, *L'agglutination du pneumocoque*. Paris, 1897.
— Gaillard, *Polyarthrite aiguë tuberculeuse*. Paris, 1902.
— Billard, *Sur la forme de tuberculose pulmonaire hémoptoïque à étapes éloignées*. Paris, 1903.
— Bresselle, *Pathogénie du doigt hippocratique*. Paris, 1903.
— D'Œlsnitz, *la Leucocytose dans la tuberculose*. Paris, 1903.
— Labrevoit, *Tuberculose et adipose*. Paris, 1906.
— Albert Bezançon. *Conformations thoraciques chez les tuberculeux*. Paris, 1906.
— Philibert, *les Pseudo-bacilles acido-résistants*. Paris, 1908.
— S. I. de Jong, *Étude histochimique et cytologique des crachats*. Paris, 1908.
— Voillemot, *L'hyperthermie des tuberculeux*. Paris, 1908.
— Fallot, *La tuberculine dans la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire*. Paris, 1910.
— François, *La diminution du murmure vésiculaire*. Paris, 1910.
— de Serbonnes, *Les poussées évolutives de la tuberculose*. Paris, 1911.
— Braun, *Formes cliniques et pathogénie des foyers pneumoniques tuberculeux*. Paris, 1911.
— M. P. Weil, *Les hémoptysies tuberculeuses*. Paris, 1911.
